

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G.A. Martini

PARENTERALE MALTOSEINFUSION

Untersuchungen im Tierexperiment und
beim Menschen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von —

MANFRED BONNET

—
aus Kassel

Marburg 1977
—

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G.A. Martini

PARENTERALE MALTOSEINFUSION

Untersuchungen im Tierexperiment und
beim Menschen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

MANFRED BONNET

aus Kassel

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 23. September 1977
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath

Referent: Prof. Dr. med. J. Ch. Bode

Correferent: Prof. Dr. med. dent. H. F. M. Schmidt

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. Einleitung

II. Methodischer Teil

A. Tierexperimenteller Teil

Bestimmung der Maltaseaktivität in Gewebshomogenaten

- a. Herstellung der Homogenate
- b. Bestimmung der Maltaseaktivität

B. Untersuchungen beim Menschen

1. Kurzzeitinfusionen
2. 24-Stunden-Infusionen
3. Krankengut
4. Meßverfahren
 - a. Herstellung der sauren Blutextrakte
 - b. Messungen im sauren Extrakt
 - Glucose
 - Maltose
 - Pyruvat
 - Laktat
 - Glyzerin
 - Acetoacetat
 - 3-Hydroxy-Butyrat
 - c. Messungen im Serum und im Urin
 - GPT
 - IDH
 - Bilirubin
 - Kreatinin
 - anorganisches Phosphat
 - Harnsäure
 - Harnstoff
 - Glucose und Maltose im Urin

5. Materialien

III. Ergebnisse

1. Maltaseaktivität in Gewebshomogenaten
 - a. Vorversuche
 - b. Maltaseaktivität in den einzelnen Geweben
2. Kurzzeitinfusionen
 - a. Maltose
 - b. Glucose
 - c. Zuckerausscheidung im Urin
 - d. Laktat, Pyruvat
 - e. Glyzerin
 - f. Ketokörper
 - g. Messungen im Serum
 - h. Nebenwirkungen
 - i. Statistik

3. 24-Stunden-Infusionen
 - a. Maltose
 - b. Glucose
 - c. Zuckerausscheidung im Urin
 - d. Laktat, Pyruvat
 - e. Glyzerin
 - f. Ketokörper
 - g. Messungen im Serum
 - h. Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin
 - i. Nebenwirkungen

IV. Diskussion

1. Maltaseaktivität
2. Maltoseumsatz
3. Glucosekonzentration
4. Urinausscheidung
5. Nebenwirkungen
 - a. Laktat, Pyruvat
 - b. Glyzerin, Ketokörper
 - c. Anorganisches Phosphat
 - d. Harnsäure
 - e. Enzyme, Bilirubin
 - f. Harnstoffausscheidung
 - g. Sonstige Nebenwirkungen

V. Zusammenfassung

VI. Literaturverzeichnis

VII. Verzeichnis der akademischen Lehrer

VIII. Lebenslauf

I. Einleitung

Die bisher verwendeten Infusionslösungen enthalten alle Monosaccharide oder deren Alkohole wie Glucose, Fruktose, Sorbit oder Xylit. Häufig werden diese Stoffe als hochkonzentrierte Lösungen infundiert. Als Nebenwirkungen können dabei unter anderem Erhöhungen des osmotischen Druckes im Blut und starke Venenwandreizungen auftreten (15). Bei Glucoseinfusionen besteht zudem die Gefahr der Hyperglykämie. Aus diesem Grunde wird von Glucoseinfusionen bei Diabetikern abgeraten (2,10).

Disaccharide können für die parenterale Kohlenhydratzufuhr dem gegenüber einige Vorteile bieten. Sie haben das doppelte Molekulargewicht wie Monosaccharide. Das bedeutet, ihre Lösungen haben bei gleichem Zuckeranteil nur den halben osmotischen Druck. Eine 10%ige Lösung ist also blutisoton.

Dies veranlaßte verschiedene Arbeitsgruppen Disaccharide auf ihre Brauchbarkeit für die parenterale Ernährung zu prüfen. Weser et al (41) haben in einer vergleichenden Studie Laktose, Saccharose und Maltose infundiert. Sie konnten zeigen, daß Laktose und Saccharose zu 87% bzw. 63% wieder im Urin ausgeschieden werden, während Maltose nur in ganz geringen Mengen ausgeschieden wird. Bei den Maltoseinfusionen wurden 55% des Zuckers als CO_2 ausgeatmet. Diese Werte lassen von den drei Disacchariden allein Maltose als Infusionssubstanz sinnvoll erscheinen.

Untersuchungen von Young et al (46,47) und weiteren, meist japanischen Autoren (14,22,23,31,38,40) bestätigen, daß Maltose für die parenterale Ernährung verwendet werden kann. Maltoselösungen sollen auch für Diabetiker gut geeignet sein, da während der Infusion nur eine geringfügige Erhöhung des Blutzuckerspiegels beobachtet wurde (47).

In der eigenen Arbeit sollte an Stoffwechselgesunden und an Patienten mit Diabetes mellitus der Einfluß einer Maltoseinfusion auf Metabolite des Kohlenhydrat- und des Fettstoffwechsels geprüft werden. Der Effekt einer Infusion in höherer Dosierung sollte mit dem einer Langzeitinfusion bei niedrigerer Dosierung pro Zeiteinheit verglichen werden. Neben den Auswirkungen auf

den Kohlenhydrat- und den Fettstoffwechsel wurde das Verhalten einer Reihe weiterer klinisch-chemischer Meßgrößen untersucht und die Urinausscheidung von Glucose und Maltose gemessen. Bevor Maltose in den normalen Stoffwechsel eingeschleust werden kann, muß sie von 1,4- α -Glucosidase (Maltase) in Glucose gespalten werden. Um Aufschlüsse darüber zu erhalten, in welchen Organen dies geschehen kann, wurde zusätzlich die Maltaseaktivität in Gewebshomogenaten der Ratte gemessen. Eine kurze Mitteilung der Ergebnisse dieser Arbeit erschien in den "Verh. Ges. inn. Med. 82 (1976)".

II. Methodischer Teil

II. A. Tierexperimenteller Teil

Bestimmung der Maltaseaktivität in Gewebshomogenaten

Bei sechs Ratten wurde die Maltaseaktivität in folgenden Geweben gemessen: Dünndarmmucosa, Leber, Niere, Herzmuskel und Skelettmuskel.

Um mögliche Meßfehler auszuschließen, wurden zuvor Untersuchungen an Dünndarmmucosa- und Leberhomogenat gemacht, in denen die Zeitabhängigkeit, die Substratabhängigkeit und das pH-Optimum überprüft wurden.

II. A. a. Herstellung der Homogenate

Zur Entnahme der Gewebe wurden die Tiere mit Äther narkotisiert und getötet. Unmittelbar nach dem Ausbluten wurden Gewebeproben (ca. 0,5 - 1 g) entnommen und in eisgekühlten Phosphatpuffer (0,1 N + 2mM EDTA, pH 7,2) gegeben. Die Dünndarmproben wurden vor Abschaben der Schleimhaut in physiologischer Kochsalzlösung gereinigt und die anhaftende Flüssigkeit durch Betupfen mit Filterpapierscheiben entfernt. Durch Auffüllen weiteren Puffers wurde ein 5%iges Gemisch hergestellt, das anschließend 2 mal 30 Sekunden mit einem Ultrathorax (Fa. Janke und Kunkel) homogenisiert wurde. Danach wurden die Homogenate 30 Minuten bei 100000 g zentrifugiert. Die Messungen der Maltaseaktivität erfolgten in den Überständen.

II. A. b. Bestimmung der Maltaseaktivität

Maltase (α -Glucosidase) spaltet Maltose in zwei Moleküle Glucose. Die entstehende Glucose wird enzymatisch nach dem Hexokinase-Verfahren bestimmt, wie bei der Maltosebestimmung beschrieben. Bei der Auswertung der Meßergebnisse wurden der Glucoseblindwert des untersuchten Homogenates und der Blindwert der verwendeten Maltoselösung berücksichtigt. Alle Messungen erfolgten bei 25°C.

Inkubationsansatz : 700 μ l 0,1 N Acetatpuffer, 100 μ l 1 M Maltose
200 μ l Homogenat

Homogenatsblindwert: 800 μ l 0,1 N Acetatpuffer, 200 μ l Homogenat

Maltoseblindwert : 900 μ l 0,1 N Acetatpuffer, 100 μ l 1 M Maltose

Nach dem Vortemperieren wurde die Reaktion durch Hinzugeben der Maltoselösung gestartet. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurde die Reaktion durch dreiminütiges Kochen beendet. Anschließend wurde das denaturierte Eiweiß abzentrifugiert und die Glucosekonzentration im Überstand ermittelt.

Zeitabhängigkeit: Zur Überprüfung der Zeitabhängigkeit wurden Proben eines Dünndarmmucosahomogenates 5 und 10 Minuten und Proben eines Leberhomogenates 10, 20 und 30 Minuten inkubiert (pH 6).

Substratkonzentration: Es wurde überprüft, ob durch Erhöhung oder Reduzierung der Maltosekonzentration im Inkubationsansatz eine Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit eintritt. Dazu wurden Proben eines Dünndarmmucosa- und eines Leberhomogenates mit Maltoselösungen folgender Konzentrationen inkubiert: 0,5 M, 1 M, 2 M.

PH-Optimum: Die Maltaseaktivität eines Leberhomogenates wurde bei folgenden pH-Werten bestimmt: pH 5,7, 6,0, 6,3, 6,6, 6,9, 7,2. Da sich Maltose beim Kochen in alkalischer Lösung zersetzt, wurde zu jeder Bestimmung ein Maltoseblindwert gemessen.

Maltaseaktivität der Gewebshomogenate:

Die Bestimmungen erfolgten unter folgenden Bedingungen:

pH-Optimum: pH 6,6; Maltoselösung: 1 M/l; T = 25°C

Zur Erhöhung der Meßgenauigkeit wurden unterschiedliche Inkubationszeiten benutzt. Außerdem wurden unterschiedliche Überstandsvolumina zur Glucosemessung eingesetzt. So wurde erreicht, daß die Änderung der Glucosekonzentration im Vergleich zum Blindwert genügend groß war:

Homogenat	Inkubationszeit	Überstandsvolumen
Dünndarmmucosa	10 min	100 µl
Leber	30 min	50 µl
Niere	10 min	100 µl
Herzmuskel	30 min	200 µl
Skelettmuskel	30 min	200 µl

Die Proteinbestimmung wurde nach dem Biuret-Verfahren durchgeführt (4).

II. B. Untersuchungen beim Menschen

II. B. 1. Kurzzeitinfusionen

Sechs stoffwechselgesunden Patienten und sechs Diabetikern wurde innerhalb von drei Stunden 500 ml 10%ige Maltoselösung infundiert. Alle Versuche wurden gegen 8 Uhr morgens begonnen. Die Patienten waren nüchtern. Sie erhielten erst nach Versuchsende wieder etwas zu essen. Vor und während der Versuche wurden keine den Kohlenhydrathaushalt beeinflussenden Medikamente verabreicht. Ebenso wurde kein Insulin gespritzt.

Die Konzentrationen folgender Substrate wurden vor, während und nach der Infusion gemessen: Maltose, Glucose, Laktat, Pyruvat, Glycerin, Acetoacetat und 3-Hydroxy-Butyrat. Dazu wurde stündlich von Infusionsbeginn bis 1 Stunde nach Infusionsende Blut aus der ungestauten Vene entnommen und sofort ein saurer Extrakt hergestellt. Bei Versuchsbeginn und bei Versuchsende wurde außerdem Blut entnommen, um LDH und GPT sowie Bilirubin und anorganisches Phosphat bestimmen zu können (Messungen im Serum). Außerdem wurde von Infusionsbeginn bis 2 Stunden nach Infusionsende Urin gesammelt. Hierin wurden die ausgeschiedenen Mengen Maltose und Glucose ermittelt.

II. B. 2. 24-Stunden-Infusionen

Bei vier ausschließlich intravenös ernährten Patienten wurde in 24 Stunden 2000 ml 10%ige Maltoselösung und 250 ml Aminoplasma L 10 infundiert. In einem weiteren Fall wurde nur 1500 ml 10%ige Maltoselösung und 250 ml Aminoplasma L 10 gegeben (Patient 13). Mit den Versuchen wurde morgens gegen 8 Uhr begonnen. In der Nacht vor Versuchsbeginn wurde keine Glucoselösung gegeben, während des Versuches keine weiteren ernährenden Lösungen. Wie bei den Kurzzeitversuchen erhielten die Patienten keine den Kohlenhydrathaushalt beeinflussenden Medikamente und kein Insulin. Die Gleichmäßigkeit der Infusion wurde durch die Verwendung zweier Infusomaten gewährleistet. Anhand von 7 während des Versuches entnommenen Blutproben wurden die Konzentrationen folgender Substanzen verfolgt: Maltose, Glucose, Laktat, Pyruvat, Glycerin, Acetoacetat und 3-Hydroxy-Butyrat (Messungen im sauren Extrakt).

GPT, LDH, Bilirubin, Harnsäure und anorganisches Phosphat wurden vor und nach der Infusion im Serum bestimmt. Außerdem wurde der Urin von Versuchsbeginn bis gegen 19 Uhr und von 19 Uhr bis Versuchsende gesammelt. Es wurden jeweils die ausgeschiedenen Mengen Maltose, Glucose, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin und anorganisches Phosphat gemessen.

II. B. 3. Krankengut

Kurzzeitinfusionen:

Kurzzeitinfusionen wurden bei 12 Patienten durchgeführt: 6 stoffwechselgesunde Patienten und 6 Patienten mit Diabetes mellitus. Die Stoffwechselgesunden waren zwischen 39 und 73 Jahre alt (Durchschnitt: 56 Jahre). Das mittlere Gewicht betrug 58,4 kg (zwischen 53,0 und 77,6 kg).

Die Diabetiker waren zwischen 60 und 77 Jahre alt (Durchschnitt: 70 Jahre). Das mittlere Gewicht betrug in dieser Gruppe 69,4 kg (zwischen 50,4 und 94,0 kg). Der Diabetes der Patienten war weitgehend eingestellt, entweder durch Diät oder durch orale Antidiabetika. Somit können alle aufgetretenen Änderungen als Wirkungen der Maltoseinfusion angesehen werden. Bei Patientin 8 mußte die Infusion aus technischen Gründen nach 2 Stunden abgebrochen werden. Ihre Meßwerte wurden deshalb bei den Mittelwertberechnungen nicht berücksichtigt.

24-Stunden-Infusionen:

24-Stunden-Infusionen wurden bei 5 Patienten durchgeführt, die ausschließlich intravenös ernährt wurden. Die Patienten waren zwischen 32 und 81 Jahre alt (Durchschnitt: 63 Jahre). Das mittlere Gewicht betrug 71 kg (zwischen 51,9 und 84,0 kg). Drei Patienten waren insulinabhängig, zwei hatten nur einen leichten Diabetes, der durch Diät gut einzustellen war. Wegen der großen Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten (Alter, Gewicht, Form des Diabetes und sonstige Krankheiten) und der geringen Anzahl wurde in dieser Gruppe keine Mittelwertberechnung durchgeführt.

Nähere Angaben zu den einzelnen Patienten sind in der folgenden Tabelle enthalten.

Krankengut

1. Kurzzeitinfusionen

a. Stoffwechselgesunde Patienten

Patient	Alter	Gewicht	Diagnosen
Nr. 1	59 J.	53,0 kg	Herzinfarkt (ca. 4 Wochen vor der Untersuchung)
Nr. 3	71 J.	55,3 kg	Broncho-Pneumonie juckende Dermatose
Nr. 4	73 J.	47,2 kg	Verdacht auf Digitalisüberdosierung Anämie Harnwegsinfekt
Nr. 6	54 J.	67,1 kg	Hypertonus Herzinsuffizienz Psoriasis vulgaris
Nr. 7	39 J.	77,6 kg	Hyperventilationstetanie Hypertonie Zustand nach Hüftgelenksluxation
Nr.11	39 J.	50,4 kg	Spontanpneumothorax

b. Diabetiker

Patient	Alter	Gewicht	Diagnosen und Diabetesbehandlung
Nr. 2	73 J.	50,0 kg	Diabetes mellitus, orale Antidiabetika Broncho-Pneumonie Zustand nach Apoplexie mehrmalige flüchtige cerebrale Ischämie
Nr. 5	77 J.	50,2 kg	Diabetes mellitus, orale Antidiabetika Herzinsuffizienz Varikosis cruris Hypertonus Harnwegsinfekt Euthyreote Struma nodosa
Nr. 8	67 J.	84,7 kg	latenter Diabetes mellitus, Diät Herzschrittmacher
Nr. 9	60 J.	94,0 kg	Diabetes mellitus, orale Antidiabetika Zustand nach gripalem Infekt mit Entgleisung der Blutzuckereinstellung Adipositas
Nr.10	75 J.	62,9 kg	Diabetes mellitus, orale Antidiabetika Digitalisintoxikation Niereninsuffizienz, Verdacht auf diabetische Nephropathie Hypertonus Ulcus cruris
Nr.12	63 J.	90,0 kg	Diabetes mellitus, Diät Koronarinsuffizienz Struma nodosa

2. 24-Stunden-Infusionen

Patient	Alter	Gewicht	Diagnosen und Diabetesbehandlung
Nr. 13	81 J.	68,1 kg	Diabetes mellitus, Insulin (ca. 20 E/d) Herzinsuffizienz leichte Niereninsuffizienz
Nr. 14	48 J.	84,0 kg	latenter Diabetes mellitus, Diät Tablettenintoxikation Multiple Sklerose Adipositas
Nr. 15	81 J.	51,9 kg	latenter Diabetes mellitus, Diät Herzinsuffizienz Digitalisintoxikation Pyelonephritis Subileus - Ileus Tumorverdacht
Nr. 16	66 J.	79,0 kg	Diabetes mellitus, Insulin (ca. 60 E/d) absolute Arrhythmie Herzinsuffizienz Hypokaliämie
Nr. 17	32 J.	71,9 kg	Diabetes mellitus, Insulin (ca. 18 E/d) Rezidiv einer Pankreatitis Cholangitis

II. B. 4. Meßverfahren

II. B. 4. a. Herstellung der sauren Blutextrakte

Blut aus der ungestauten Vene wurde sofort nach der Entnahme in eisgekühlte 6%ige Perchlorsäure gegeben. Beides zusammen wurde gut durchgeschüttelt, so daß das Eiweiß sofort denaturierte. Durch Hinzugeben weiterer Säure wurde eine Verdünnung im Verhältnis 1:5 hergestellt (Blutgewicht $\times 4,2$ = Gesamtvolumen der Perchlorsäure). Das Gemisch wurde anschließend abzentrifugiert. Ein abgemessenes Volumen des klaren Überstandes wurde mit 5 M Kaliumkarbonatlösung auf pH 6 - pH 7 eingestellt und der entstehende Niederschlag kurz abzentrifugiert. Der Verbrauch an Kaliumkarbonatlösung wurde registriert und die entstandene Verdünnung bei der Berechnung der einzelnen Meßwerte berücksichtigt. Alle Schritte der Extrakterstellung erfolgten unter ständiger Eiskühlung. Wurden die Messungen nicht sofort nach der Fertigstellung durchgeführt, so wurden die Extrakte im Tiefkühlschrank bei minus 20°C aufbewahrt.

II. B. 4. b. Messungen im sauren Extrakt

Alle Bestimmungen wurden nach den von H.U. Bergmeyer angegebenen Methoden ausgeführt (4).

Gemeinsames Prinzip: Die Konzentration von NADH und NADPH kann gemäß dem Lambert-Beer'schen Gesetz als Extinktion bei 334 nm bestimmt werden ($\epsilon=6,1$). Alle Meßverfahren wurden deshalb so ausgewählt, daß eine Reaktion abläuft, in der NADH oder NADPH gebildet oder verbraucht wird. Aus der Extinktionsänderung bei 334 nm läßt sich dann die Konzentrationsänderung des NADH bzw. NADPH und, weil alle ausgewählten Reaktionen praktisch vollständig ablaufen, auch die Ausgangskonzentration des gemessenen Substrates errechnen.

Alle Messungen wurden im Eppendorf-Photometer mit Kompensationschreiber durchgeführt. Der Ablauf der gesamten Reaktion einschließlich des Vorlaufs wurde mitgeschrieben. Meist wurden mittels Wechselautomatik sechs Reaktionen gleichzeitig aufgezeichnet. Zur Erhöhung der Meßgenauigkeit wurde bei vierfacher Spreizung der Extinktionswerte ($E: 0 - 0,250$) gemessen.

Prinzipien der einzelnen Meßverfahren (4):

Glucose: Hexokinase-Verfahren

Hexokinase phosphoryliert Glucose unter ATP-Verbrauch. Von dem entstandenen Glucose-6-Phosphat wird durch Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase Wasserstoff auf NADP übertragen.

Maltose:

Maltose wird durch α -Glucosidase in Glucose gespalten. Die nach vollständiger Umsetzung der Maltose entstandene Glucose wird nach dem Hexokinase-Verfahren bestimmt. Der Glucose-Blindwert wird bei der Berechnung berücksichtigt.

Pyruvat:

Pyruvat wird durch LDH quantitativ in Laktat überführt. Der benötigte Wasserstoff wird von NADH geliefert. Da Pyruvat schnell zerfällt, wurde es unmittelbar nach der Extrakterstellung gemessen.

Laktat:

Läßt man die oben beschriebene Reaktion im alkalischen Milieu (pH 8,5) ablaufen und fängt gleichzeitig das entstehende Pyruvat durch Kopplung an Hydrazin ab, so wird Laktat praktisch vollständig in Pyruvat bzw. Pyruvathydrazon überführt. Der Wasserstoff wird von NAD aufgenommen.

Glyzerin:

Glyzerin wird in Anwesenheit von ATP durch Glyzerokinase in Glyzerin-3-Phosphat umgewandelt. Das entstehende ADP reagiert unter dem Einfluß der Pyruvatkinase mit vorgegebenen Phosphoenolpyruvat. Es entsteht Pyruvat, das durch Laktat-Dehydrogenase unter NADH-Verbrauch in Laktat überführt wird.

Acetoacetat:

Acetoacetat wird durch 3-Hydroxy-Butyrat-Dehydrogenase unter NADH-Verbrauch in 3-Hydroxy-Butyrat umgewandelt. Wegen des raschen Zerfalls von Acetoacetat wurden die Messungen unmittelbar nach der Extrakterstellung durchgeführt.

3-Hydroxy-Butyrat:

Auch die Acetoacetatreaktion ist im alkalischen Milieu und bei Kopplung des entstehenden Acetoacetats an Hydrazin rückläufig, so daß 3-Hydroxy-Butyrat praktisch vollständig in Acetoacetat überführt wird.

II. B. 4. c. Messungen im Serum und im Urin

Die Messungen im Serum und im Urin wurden vom Routinelabor der Medizinischen Klinik der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Nur Maltose und Glucose im Urin wurden selbst bestimmt.

Prinzipien der Meßverfahren:

GPT:(43)

Alanin und α -Ketoglutarat reagieren in Anwesenheit von GPT zu Pyruvat und Glutamat. Das entstehende Pyruvat reagiert unter Einfluß von LDH zu Laktat. Dabei wird NADH verbraucht. Die Messungen erfolgten im Enzymautomaten Nr. 5010 der Firma Eppendorf.

LDH: (42)

Pyruvat wird in Anwesenheit von LDH zu Laktat umgewandelt. Messung im Eppendorf-Photometer mit W-W Rekorder 4001.

Bilirubin: (24,25)

Bilirubin wird durch diazotierte Sulfanilsäure in Gegenwart von Coffein in einen roten Azofarbstoff überführt. Messung des entstandenen Farbstoffs im Eppendorf-Photometer bei 546 nm.

Kreatinin: (35,36)

Bei der alkoholischen Reaktion von Kreatinin und Pikrinsäure tritt eine orangerote Verfärbung auf, deren Intensität bei 546 nm im Eppendorf-Photometer gemessen wird.

Anorganisches Phosphat: (9)

Im Überstand der Trichloressigsäurefällung des Eiweißes werden die Phosphationen bestimmt. Sie bilden mit Ammoniummolybdat ein Ammonium-Molybdat-Phosphat, das in sauren Lösungen zu Molybdänblau reduziert wird. Die Intensität des Molybdänblaus wird photometrisch am Spektrallinien-Photometer bei 366 nm gemessen.

Harnsäure: (20)

Phosphorwolframsäure wird durch Harnsäure in alkalischer Lösung zu einer blauen Verbindung reduziert, die photometrisch gemessen wird.

Harnstoff: (7)

2,3-Butandien-2-oxim wird in saurer Lösung zu Diacetyl hydrolysiert, das mit Harnstoff in Gegenwart von einem sauren Eisen-Ammonium-Reagenz direkt reagiert. Es entstehen durch einen oxidativen Kondensationsprozeß Triazine-Derivate. Die gefärbte Lösung wird bei 480 nm bzw. 490 nm im Analyzer II von Technikon gemessen.

Glucose und Maltose im Urin:

Von einer Probe des Sammelurins wird in gleicher Weise wie von einer Blutprobe ein saurer Extrakt hergestellt (Urin:Säure = 1:4). Die Messungen der Glucose und der Maltose erfolgen im sauren Extrakt (4). Aus dem ermittelten Urinkonzentrationen und den Urinvolumina wird die ausgeschiedene Stoffmenge errechnet.

II. B. 5. Materialien

Infusionslösungen:

"Maltose 10%": Hersteller Braun Melsungen

"Aminoplasma L 10": Hersteller Braun Melsungen, elektrolytfreie
Sonderanfertigung

Alle Chemikalien, die zur Herstellung der Puffer etc. verwendet wurden, waren "p.a." oder "reinst" Präparate der Firma E. Merck AG, Darmstadt. Alle Enzymsuspensionen und alle Coenzyme waren Präparate der Firma Böhringer, Mannheim.

III. Ergebnisse

III. 1. Maltaseaktivität in Gewebshomogenaten

III. 1. a. Vorversuche

Die Vorversuche zeigten, daß zwischen Maltoseumsatz und Inkubationszeit ein linearer Zusammenhang besteht. Im untersuchten Konzentrationsbereich (50 mmol/l - 200 mmol/l) wurde keine Abhängigkeit zwischen Substratkonzentration und Enzymaktivität festgestellt. Die Untersuchung der pH-Abhängigkeit ergab ein breites Optimum, das zwischen pH 6,3 und 6,6 liegt (Abb. 1).

III. 1. b. Maltaseaktivität in den einzelnen Geweben

Die Ergebnisse der Bestimmungen sind in Abb. 2 und in Tab. 1 dargestellt. Die höchste Aktivität konnte in der Dünndarmmucosa nachgewiesen werden. Die Aktivität in der Niere betrug 60% (gemessen in Einheiten / g Frischgewicht) bzw. 35% (gemessen in Einheiten / g Protein) der Dünndarmmucosaaktivität. Sie war damit dreimal so hoch wie die der Leber (20% bzw. 12%). Auch im Herzmuskel und im Skelettmuskel konnte Maltaseaktivität nachgewiesen werden: Herzmuskel 6,6% bzw. 3,7%, Skelettmuskel 6,0 bzw. 3,4% der Dünndarmmucosaaktivität.

III. 2. Kurzzeitinfusionen

III. 2. a. Maltose

Das Verhalten der Maltosekonzentration während und nach der Infusion ist in Abb. 3 dargestellt. Es zeigt sich, daß der Konzentrationsanstieg in der ersten Stunde größer ist als in der dritten. Bei einigen Patienten deutet sich eine Plateaubildung an. Nach Beendigung der Infusion fiel die Maltosekonzentration bei allen Patienten deutlich ab. Im Vergleich zwischen Patienten ohne und mit Diabetes mellitus läßt sich kein unterschiedliches Verhalten erkennen. Der größere 3-Stunden-Wert der Nicht-Diabetiker ist wahrscheinlich durch das geringere Durchschnittsgewicht dieser Gruppe bedingt (58,4 kg gegenüber 69,4 kg). Da bei Patientin 8 die Infusion abgebrochen wurde, erscheinen ihre Werte nicht in den Graphiken. Sie wurden auch nicht bei der Bestimmung der Mittelwerte berücksichtigt.

III. 2. b. Glucose

Die Blutzuckerkonzentration steigt durch die Maltoseinfusionen in allen Fällen leicht an (Abb. 4 und Abb. 5). In beiden Gruppen ergab sich bei Infusionsende eine annähernd gleich große Erhöhung: Stoffwechselgesunde auf 115%, Diabetiker auf 117%. In absoluten Zahlen bedeutet dies einen Anstieg um 11 mg% bzw. um 20 mg%. Dieser Wert ist bei der zweiten Gruppe also fast das Doppelte der ersten Gruppe. Nach Infusionsende fällt die Glucosekonzentration bei der Gruppe der Stoffwechselgesunden sofort wieder ab, während sie bei den Diabetikern in fünf von sechs Fällen weiter ansteigt. Nur in zwei Fällen erreicht die Blutzuckerkonzentration über 130% des Ausgangswertes.

III. 2. c. Zuckerausscheidung im Urin

In beiden Gruppen wurde in allen Fällen nur eine geringe Maltoseausscheidung im Urin gemessen (zwischen 0,1 g und 2,7 g) (Abb. 6). Im Mittelwert wurden bei den Stoffwechselgesunden 1,2 g und bei den Diabetikern 1,8 g Maltose im Urin festgestellt.

Gleichzeitig wurde aber von allen Patienten Glucose im Urin ausgeschieden, obwohl die gemessenen Glucosekonzentrationen im Blut kein Glucosurie erwarten lassen (Ausnahme: Pat. 10). Die Mittelwerte ergaben für die Stoffwechselgesunden 3,7 g und für die Diabetiker 6,7 g. Wird das Ergebnis von Patientin 10 nicht berücksichtigt, so errechnet sich für die Diabetiker ein Mittelwert von nur 4,3 g. Insgesamt wurden also von den Stoffwechselgesunden 9,8% und von den Diabetikern 17,1% (bzw. 12,0%) des infundierten Zuckers im Urin ausgeschieden (Abb. 6).

In einem Fall wurde bei einer Diabetikerin irrtümlich die Zuckerausscheidung für die Zeit von 30 min nach Infusionsende bis 3 Stunden nach Infusionsende ermittelt. Im Urin waren zu dieser Zeit nur noch Spuren von Maltose und Glucose festzustellen (weniger als 0,1 g).

III. 2. d. Laktat, Pyruvat

Bei den Stoffwechselgesunden fällt die Laktatkonzentration während der ersten Stunde ab und bleibt während der restlichen Versuchsdauer auf diesem Wert (Abb. 7 und Abb. 8). Auch bei der Pyruvatkonzentration war ein Abfall festzustellen (Abb. 9 und Tab. 2). Allerdings ist die Änderung gleichmäßiger über die gesamte Versuchsdauer verteilt.

Bei den Patienten mit Diabetes ist der Abfall weniger deutlich (Abb. 7, Abb. 8, Abb. 9 und Tab. 2). In einem Fall zeigte sich ein deutlicher Anstieg während der ersten Stunde, danach entsprachen die Werte denen der anderen Patienten. Die Ursache für den Anstieg konnte nicht geklärt werden.

Die Laktat-Pyruvat-Quotienten zeigen in beiden Gruppen nur geringe Schwankungen (Abb. 10 und Tab. 3). Bei Infusionsbeginn, Infusionsende und Versuchsende ergeben sich praktisch die gleichen Werte.

III. 2. e. Glyzerin

Die Glyzerinkonzentration ändert sich in beiden Versuchsgruppen in ähnlicher Weise (Abb. 11 und Tab. 4). Sie fällt während der Infusion auf etwa 80% des Ausgangswertes ab und steigt nach Infusionsende geringfügig wieder an.

III. 2. f. Ketokörper

Im Mittelwert ergeben sich bei den Acetoacetat- und den 3-Hydroxy-Butyrat-Konzentrationen keine Änderungen (Abb. 12 und Abb. 13). Auffällig ist, daß in jeder Gruppe ein überhöhter 1-Stunden-Meßwert vorliegt (Pat. 4 bzw. Pat. 10). Der 2-Stunden-Meßwert liegt allerdings wieder in Höhe des Ausgangswertes. Bei einem weiteren Diabetiker ergibt sich im Verlauf der Infusion ein deutlicher Anstieg der 3-Hydroxy-Butyrat-Konzentration, der bei der Acetoacetatkonzentration wesentlich geringer und später eintritt (Pat. 5). Der 3-Hydroxy-Butyrat - Acetoacetat - Quotient (Tab 5) zeigt im Mittelwert keine Änderungen. Die Einzelwerte differieren allerdings deutlich nach oben und unten.

III. 2. g. Messungen im Serum

Die Einzelwerte sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Bei GPT und LDH ergaben sich keine Unterschiede zwischen Versuchsanfang und Versuchsende. Auch die Konzentration des anorganischen Phosphates zeigte nur geringe Schwankungen. Die Bilirubinkonzentration steigt während des Versuches geringfügig an.

III. 2. h. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen (Befinden des Patienten und Kreislaufverhältnisse) wurden weder während des Versuches noch nach Versuchsende beobachtet.

III. 2. 1. Statistik

Die Auswertung mittels T-Test ergab, daß fast alle erwähnten Änderungen nicht signifikant sind. Folgende Änderungen erwiesen sich als statistisch signifikant:

Vergleich der Laktatkonzentrationen der Stoffwechselgesunden zu Versuchsbeginn mit den 1-Stunden-Werten ($p < 0,025$), mit den 3-Stunden-Werten ($p < 0,025$) und mit den Werten zu Versuchsende ($p < 0,025$).

Dagegen ergaben sich bei der Auswertung der prozentualen Änderungen zahlreiche Signifikanzen:

Es bedeutet jeweils:

A: Vergleich der Nüchternwerte mit den 1-Stunden-Werten

B: Vergleich der Nüchternwerte mit den Werten bei Infusionsende

C: Vergleich der Nüchternwerte mit den Werten bei Versuchsende

Glucosekonzentration (prozentual):

Stoffwechselgesunde: A: $p < 0,0005$ B: $p < 0,0005$ C: $p < 0,0005$

Diabetiker : A: $p < 0,0025$ B: $p < 0,005$ C: $p < 0,025$

Laktatkonzentration (prozentual):

Stoffwechselgesunde: A: $p < 0,0005$ B: $p < 0,0025$ C: $p < 0,005$

Diabetiker : A: $p < 0,45$ B: $p < 0,05$ C: $p < 0,15$

Pyruvatkonzentration (prozentual):

Stoffwechselgesunde: A: $p < 0,05$ B: $p < 0,05$ C: $p < 0,0025$

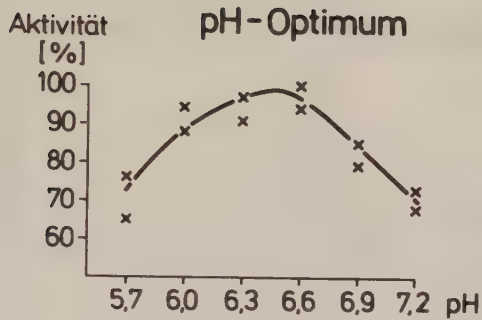
Diabetiker : A: $p < 0,025$ B: $p < 0,0025$ C: $p < 0,025$

Glyzerinkonzentration (prozentual):

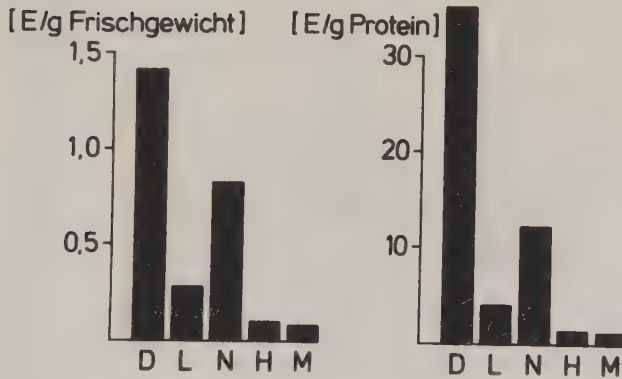
Stoffwechselgesunde: A: $p < 0,05$ B: $p < 0,0125$ C: $p < 0,025$

Diabetiker : A: $p < 0,10$ B: $p < 0,01$ C: $p < 0,01$

Alle anderen Änderungen waren nicht signifikant ($p > 0,05$).



Maltaseaktivität



Oben : Abb. 1: pH-Abhängigkeit der Maltaseaktivität
(Rattenleber, $T=25^{\circ}\text{C}$, $C_{\text{Maltose}}=100 \text{ mmol/l}$)

Unten: Abb. 2: Maltaseaktivität in Gewebshomogenaten (Ratte)

D = Dünndarmmucosa H = Herzmuskel
L = Leber M = Skelettmuskel
N = Niere

($\text{pH}=6,6$, $T=25^{\circ}\text{C}$, $C_{\text{Maltose}}=100 \text{ mmol/l}$)

Tab. 1: Maltase-Aktivität in Gewebshomogenaten (Ratte)

Tier	E/ g Frischgewicht	E/ g Protein
<u>1. Dünndarmmucosa</u>		
1	0,945	16,9
2	1,65	39,3
3	1,65	42,3
4	1,60	38,1
5	1,26	17,2
6	1,40	57,2
Mittelwert	1,42	35,2
Standartabw.	0,28	15,6
<u>2. Leber</u>		
1	0,282	3,84
2	0,330	4,12
3	0,282	3,28
4	0,252	4,80
5	0,232	5,04
6	0,270	3,21
Mittelwert	0,275	4,05
Standartabw.	0,033	1,30
<u>3. Niere</u>		
1	0,81	13,6
2	0,90	12,3
3	0,90	12,3
4	0,78	11,2
5	0,73	12,3
6	0,83	11,2
Mittelwert	0,825	12,2
Standartabw.	0,065	1,0
<u>4. Herzmuskel</u>		
1	0,114	1,35
2	0,063	1,12
3	0,093	1,20
4	0,087	1,38
5	0,102	1,38
6	0,105	1,40
Mittelwert	0,094	1,30
Standartabw.	0,018	0,12
<u>5. Skelettmuskel</u>		
1	0,114	1,41
2	0,114	1,71
3	0,069	0,68
4	0,066	0,73
5	0,069	0,94
6	0,078	1,71
Mittelwert	0,085	1,19
Standartabw.	0,023	0,47

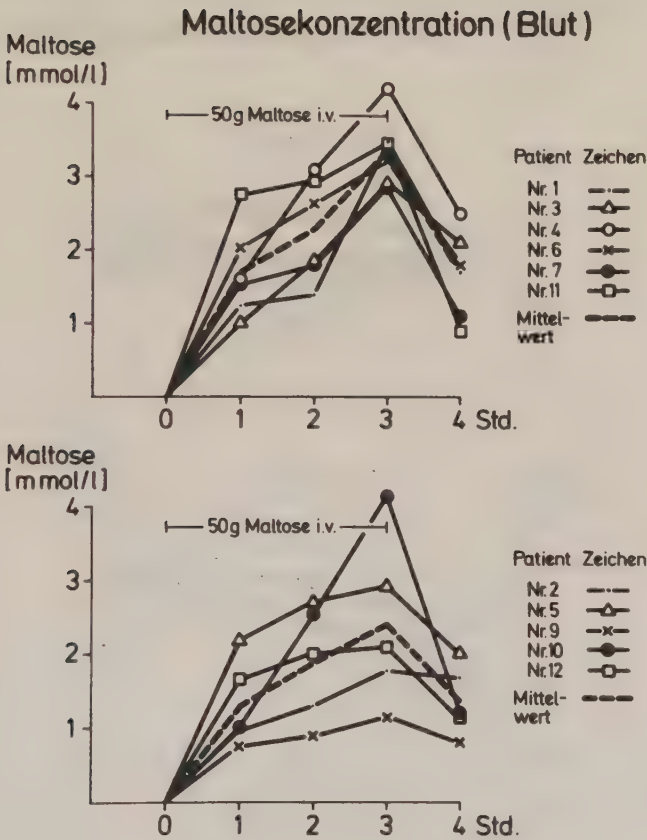


Abb. 3: Maltosekonzentration während und nach der Infusion von 500 ml 10%iger Maltoselösung in drei Stunden.
 Stoffwechselgesunde: oben, Diabetiker: unten
 Mittelwerte = gestrichelte Linie

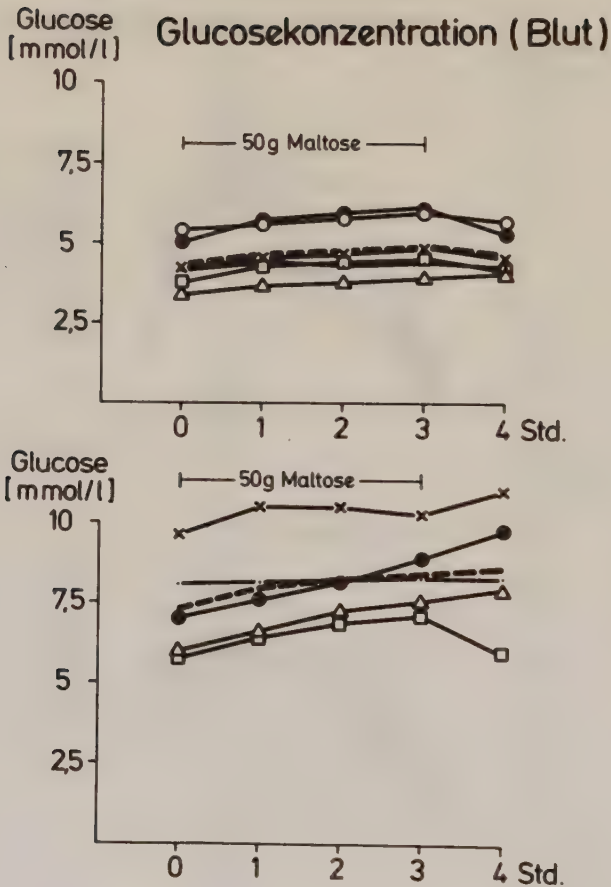


Abb. 4: Glucosekonzentration während und nach der Infusion von 500 ml 10%iger Maltoselösung in drei Stunden. Stoffwechselgesunde: oben, Diabetiker: unten Mittelwerte: gestrichelte Linie

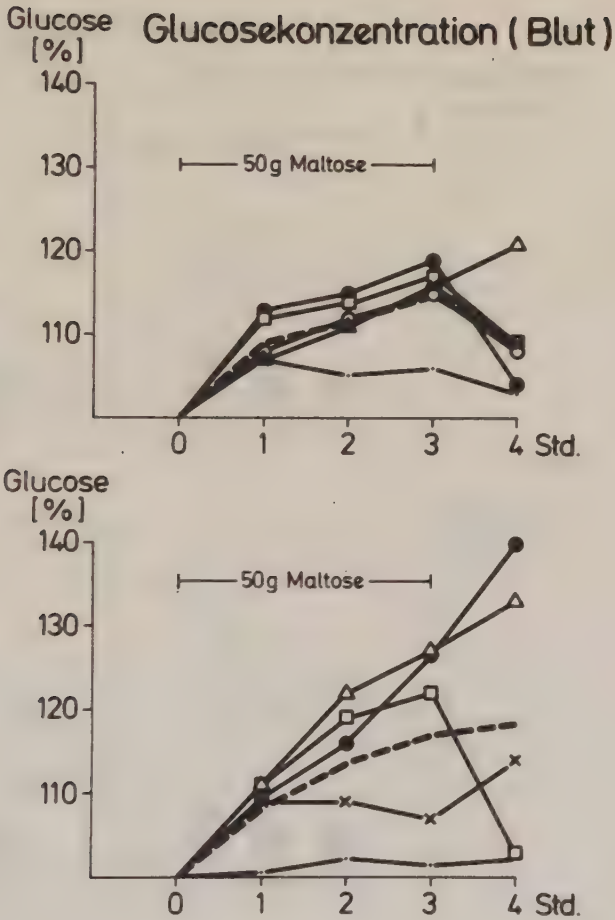


Abb. 5: Glucosekonzentration während und nach der Infusion von 500 ml 10%iger Maltoselösung in drei Stunden.
Prozentuale Darstellung
Stoffwechselgesunde: oben, Diabetiker: unten
Mittelwerte: getrichelte Linie

Zuckerausscheidung

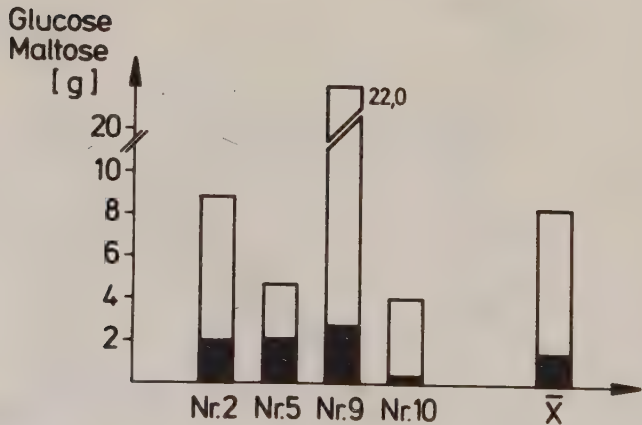
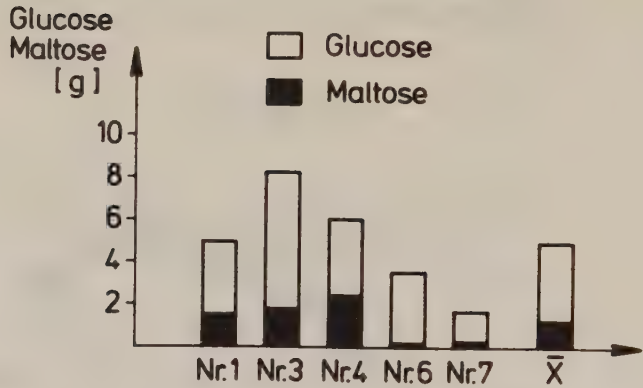


Abb. 6: Zuckerausscheidung im Urin bei der Infusion von 500 ml 10%iger Maltoselösung in drei Stunden. Stoffwechselgesunde: oben, Diabetiker: unten

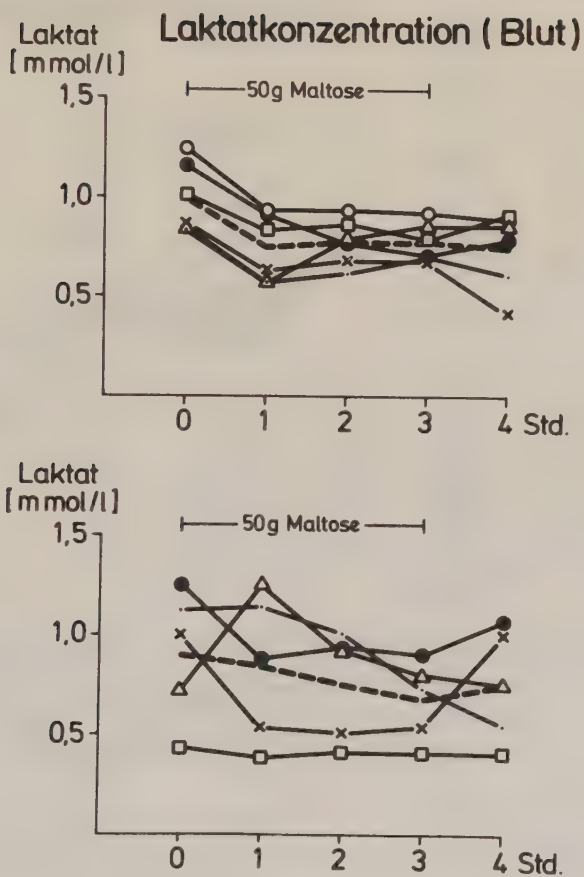


Abb. 7: Laktatkonzentration während und nach der Infusion von 500 ml 10%iger Maltoselösung in drei Stunden. Stoffwechselgesunde: oben, Diabetiker: unten Mittelwerte: gestrichelte Linie

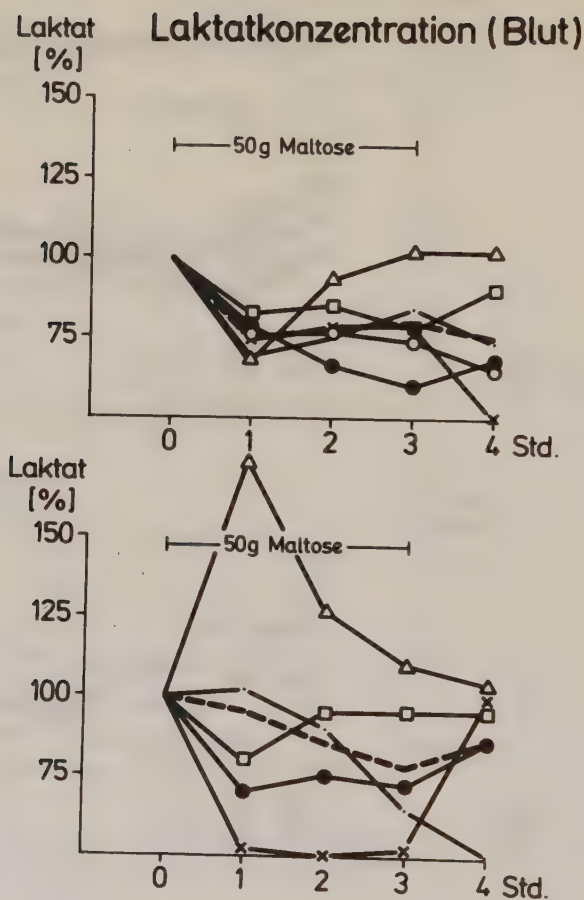


Abb. 8: Laktatkonzentration während und nach der Infusion von 500 ml 10%iger Maltoselösung in drei Stunden.
 Prozentuale Darstellung
 Stoffwechselgesunde: oben, Diabetiker: unten
 Mittelwerte: gestrichelte Linie

Tab. 2: Pyruvatkonzentration während der Kurzzeitinfusionen

Die Mittelwerte sind in Abb. 9 dargestellt. (Einheit: mmol/l)

Stoffwechselgesunde

Patient	Nüchtern	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
Nr. 1	0,158	0,118	0,118	0,132	0,132
Nr. 3	0,132	0,145	0,159	0,145	0,132
Nr. 4	0,119	0,105	0,105	0,105	0,093
Nr. 6	0,103	0,103	0,103	0,100	0,075
Nr. 7	0,118	0,096	0,096	0,057	0,059
Nr.11	0,088	0,079	0,079	0,062	0,064
Mittelwert	0,120	0,108	0,110	0,100	0,093
s	0,024	0,022	0,027	0,036	0,033
p		A: -		B: -	C: -

Patienten mit Diabetes mellitus

Patient	Nüchtern	2 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
Nr. 2	0,119	0,106	0,106	0,106	0,106
Nr. 5	0,145	0,145	0,118	0,118	0,118
Nr. 8	0,153	0,149	0,151	(0,129)	(0,147)
Nr. 9	0,077	0,057	0,048	0,039	0,053
Nr.10	0,086	0,081	0,065	0,068	0,092
Nr.12	0,075	0,055	0,053	0,055	0,066
Mittelwert	0,100	0,089	0,078	0,077	0,087
s	0,031	0,038	0,032	0,034	0,027
p		A: -		B: -	C: -

Erläuterungen zu den Ergebnistabellen der Kurzzeitinfusionen

Infusion von 500 ml 10%iger Maltoselösung in drei Stunden.

Da die Infusion bei Patientin Nr. 8 abgebrochen werden mußte, wurden ihre Meßwerte bei der Errechnung der Mittelwerte nicht berücksichtigt.

Signifikanzen:

Die p-Werte wurden nur dann aufgeführt, wenn ihr Wert kleiner als 0,05 war. Dabei bedeutet:

A: Vergleich der Nüchternwerte mit den 1-Stunden-Werten

B: Vergleich der Nüchternwerte mit den Werten bei Infusionsende
(3-Stunden-Werte)

C: Vergleich der Nüchternwerte mit den Werten bei Versuchsende
(4-Stunden-Werte)

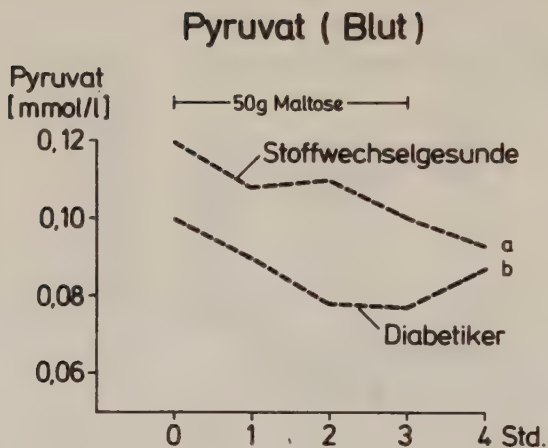


Abb. 9: Pyruvatkonzentration während und nach der Infusion von 500 ml 10%iger Maltoselösung in drei Stunden
Darstellung der Mittelwerte
Einzelwerte: siehe Tabelle 2

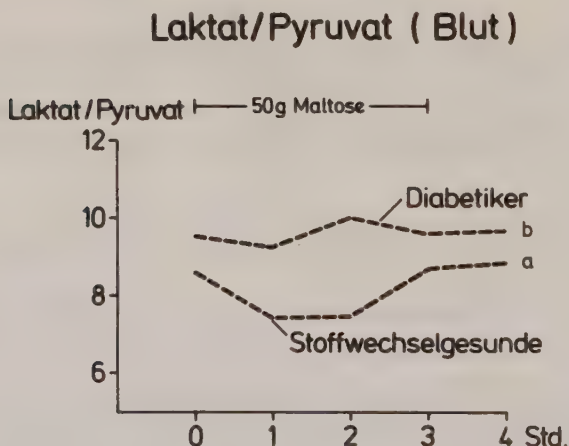


Abb.10: Laktat / Pyruvat während und nach der Infusion von 500 ml 10%iger Maltoselösung in drei Stunden.
Darstellung der Mittelwerte
Einzelwerte: siehe Tabelle 3

Tab. 3: Laktat / Pyruvat während der Kurzzeitinfusionen

Die Mittelwerte sind in Abbildung 10 dargestellt.

Erläuterungen siehe Tabelle 2

Stoffwechselgesunde

Patient	Nüchtern	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
Nr. 1	5,25	4,83	5,25	5,30	4,62
Nr. 3	6,36	3,93	4,99	5,93	6,51
Nr. 4	10,50	8,98	8,98	8,76	8,72
Nr. 6	8,30	6,21	6,60	6,80	5,60
Nr. 7	9,83	9,58	7,98	12,30	13,36
Nr. 11	11,36	10,88	10,88	12,74	14,06
Mittelwert	8,60	7,40	7,45	8,64	8,81
s	2,41	2,81	2,28	3,23	4,04
p		A: -		B: -	C: -

Patienten mit Diabetes mellitus

Patient	Nüchtern	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
Nr. 2	9,41	10,75	9,52	6,89	5,19
Nr. 5	4,97	8,62	7,80	7,00	6,36
Nr. 8	7,48	7,52	7,48	(9,30)	(8,64)
Nr. 9	13,00	9,23	10,50	13,50	18,87
Nr. 10	14,53	10,86	14,46	13,22	11,63
Nr. 12	5,73	6,90	7,55	7,27	6,06
Mittelwert	9,53	9,27	9,97	9,57	9,62
s	4,25	1,64	2,97	3,46	5,76
p		A: -		B: -	C: -

Glycerin (Blut)

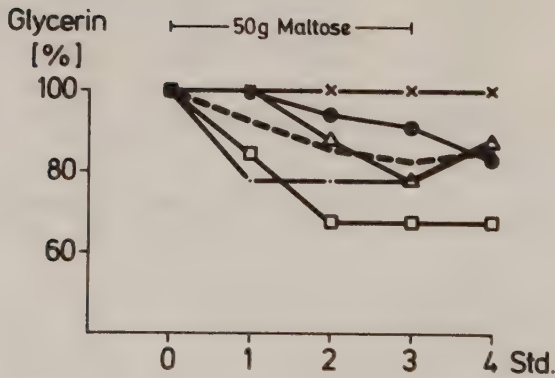
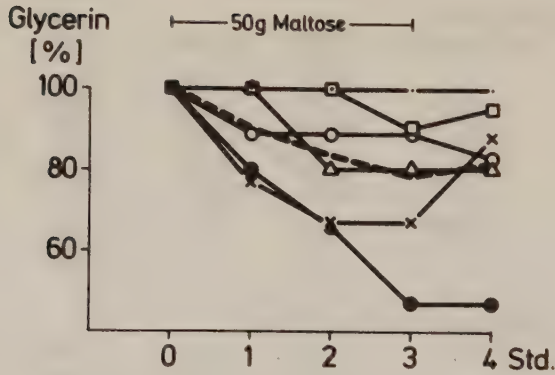


Abb. 11: Glycerinkonzentration während und nach der Infusion von 500 ml 10%iger Maltoselösung in drei Stunden.
Prozentuale Darstellung
Stoffwechselgesunde: oben, Diabetiker: unten
Mittelwerte: gestrichelte Linie

Tab. 4: Glyzerinkonzentration während der Kurzzeitinfusionen

Prozentuale Darstellung der Werte in Abbildung 11.

Erläuterungen siehe Tabelle 2

Einheit: mmol/l

Stoffwechselgesunde

Patient	Nüchtern	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
Nr. 1	0,350	0,350	0,350	0,350	0,350
Nr. 3	0,221	0,221	0,177	0,177	0,177
Nr. 4	0,350	0,310	0,310	0,310	0,290
Nr. 6	0,093	0,072	0,062	0,062	0,082
Nr. 7	0,165	0,132	0,110	0,077	0,077
Nr. 11	0,107	0,107	0,107	0,097	0,102
Mittelwert	0,241	0,199	0,186	0,179	0,180
s	0,114	0,113	0,118	0,124	0,116
p		A: -		B: -	C: -

Patienten mit Diabetes mellitus

Patient	Nüchtern	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
Nr. 2	0,400	0,310	0,310	0,310	0,350
Nr. 5	0,400	0,400	0,350	0,310	0,350
Nr. 8	0,275	0,242	0,242	(0,242)	(0,253)
Nr. 9	0,154	0,154	0,154	0,154	0,154
Nr. 10	0,121	0,121	0,114	0,110	0,100
Nr. 12	0,128	0,107	0,086	0,086	0,086
Mittelwert	0,241	0,218	0,203	0,194	0,208
s	0,146	0,130	0,119	0,109	0,132
p		A: -		B: -	C: -

Acetoacetatkonzentration (Blut)

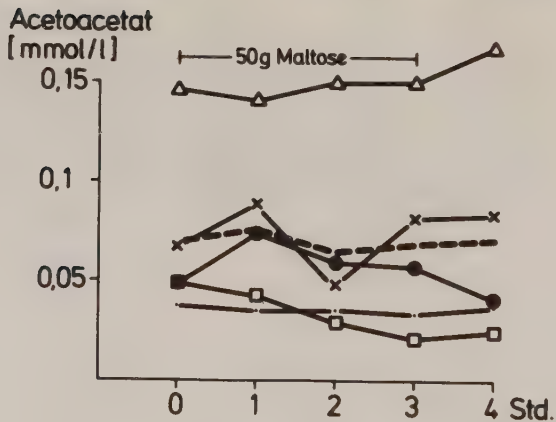
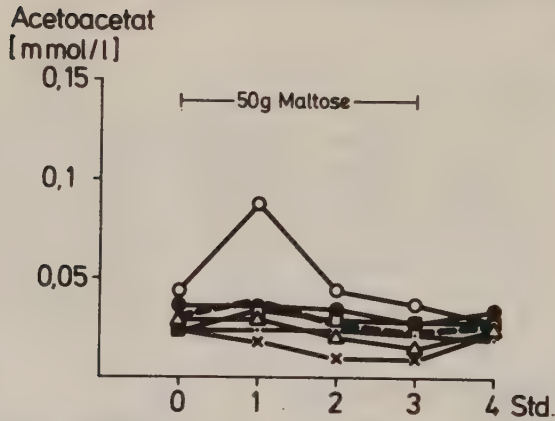


Abb. 12: Acetoacetatkonzentration während und nach der Infusion von 500 ml 10%iger Maltoselösung in drei Stunden. Stoffwechselgesunde: oben, Diabetiker: unten
Mittelwerte: gestrichelte Linie

β -Hydroxybutyratkonzentration (Blut)

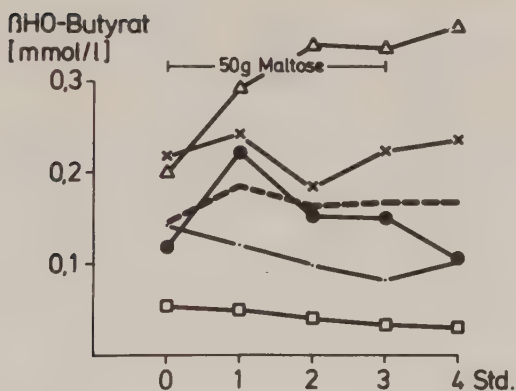


Abb. 13: β -Hydroxybutyratkonzentration während und nach der Infusion von 500 ml 10%iger Maltoselösung in drei Stunden. Stoffwechselgesunde: oben, Diabetiker: unten
Mittelwerte: gestrichelte Linie

Tab. 5: 3-Hydroxy-Butyrat / Acetoacetat während der
Kurzzeitinfusionen
Erläuterungen siehe Tabelle 2

Stoffwechselgesunde

Patient	Nüchtern	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
Nr. 1	1,83	1,13	1,13	1,23	1,59
Nr. 3	1,66	1,58	2,00	2,66	1,83
Nr. 4	2,45	2,54	2,45	2,35	2,76
Nr. 6	1,37	1,83	3,74	3,49	1,28
Nr. 7	1,18	1,18	0,94	1,02	1,00
Nr. 11	1,25	1,10	1,03	0,93	1,03
Mittelwert	1,62	1,56	1,88	1,95	1,58
s	0,47	0,56	1,09	1,04	0,60
p		A: -		B: -	C: -

Patienten mit Diabetes mellitus

Patient	Nüchtern	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
Nr. 2	3,76	3,46	2,77	2,48	2,72
Nr. 5	1,36	2,08	2,28	2,25	2,16
Nr. 8	1,15	1,35	1,13	(1,56)	(1,09)
Nr. 9	3,24	2,74	3,83	2,76	2,83
Nr. 10	2,44	3,00	2,58	2,63	2,34
Nr. 12	1,08	1,14	1,34	1,60	1,25
Mittelwert	2,38	2,48	2,56	2,34	2,26
s	1,16	0,90	0,90	0,46	0,63
p		A: -		B: -	C: -

Tab. 6: Messungen im Serum während der Kurzzeitinfusionen

Erläuterungen siehe Tabelle 2

Einheiten: Enzyme : E / l

Substrate : mg / 100 ml

Stoffwechselgesunde

Patient	<u>GPT</u>		<u>LDH</u>		<u>Bilirubin</u>		<u>anorg. Phosphat</u>	
	Nü	4 Std	Nü	4 Std	Nü	4 Std	Nü	4 Std
Nr. 1	5	7	178	157	-	0,3	4,0	3,2
Nr. 3	5	5	157	136	0,2	0,4	3,2	2,4
Nr. 4	5	5	189	147	0,3	0,3	3,4	2,5
Nr. 6	9	7	147	136	0,3	0,3	2,2	2,4
Nr. 7	10	10	126	136	0,4	0,7	3,2	3,3
Nr. 11	6	7	120	126	0,2	0,2	4,3	3,5
Mittelwert	6,67	6,83	153	140	0,28	0,37	3,4	3,0
s	2,25	1,83	27,5	10,8	0,08	0,17	0,73	0,45
p	C: -		C: -		C: -		C: -	

Patienten mit Diabetes mellitus

Patient	<u>GPT</u>		<u>LDH</u>		<u>Bilirubin</u>		<u>anorg. Phosphat</u>	
	Nü	4 Std	Nü	4 Std	Nü	4 Std	Nü	4 Std
Nr. 2	8	7	231	189	0,4	0,4	2,4	3,2
Nr. 5	6	7	231	168	0,5	0,7	3,4	2,8
Nr. 8	5	8	210	210	1,6	1,9	4,3	3,9
Nr. 9	8	8	178	136	0,7	0,6	3,0	2,7
Nr. 10	8	8	157	168	0,3	0,4	3,8	3,8
Nr. 12	14	15	189	157	0,4	0,4	3,2	2,9
Mittelwert	8,17	8,83	199	171	0,65	0,73	3,35	3,22
s	3,13	3,06	29,9	25,6	0,48	0,58	0,66	0,52
p	C: -		C: -		C: -		C: -	

III. 3. 24-Stunden-Infusionen

III. 3. a. Maltose

Die venöse Maltosekonzentration stellt sich nach anfänglichem Anstieg auf eine bestimmte Höhe ein (Abb. 14). Die Plateaukonzentration ist deutlich niedriger als bei den Kurzzeitversuchen. Wie bei diesen Versuchen ist die Endkonzentration auch unter Berücksichtigung der verschiedenen Körpergewichte ziemlich unterschiedlich (1 mmol/l - 2,5 mmol/l).

III. 3. b. Glucose

Auch die Glucosekonzentration zeigt einen initialen Anstieg (Abb. 15). Nach wenigen Stunden wird ein Plateau erreicht. Die Glucosekonzentration steigt dann trotz weiterer Maltosezufuhr nicht mehr an. Der Gesamtanstieg beträgt etwa 35% des Ausgangswertes. Auch bei einer Patientin, die täglich 60 E Insulin benötigte, stieg die Glucosekonzentration nicht über 154 mg/100 ml, obwohl die Patientin bei Versuchsende schon über 36 Stunden kein Insulin mehr bekommen hatte.

III. 3. c. Zuckerausscheidung im Urin

Bei der Maltoseausscheidung wurde auch hier ein relativ geringer Wert festgestellt. Im Durchschnitt wurden im Verlauf der Infusion 1,7% der infundierten Maltose direkt über die Niere ausgeschieden. Gleichzeitig tritt aber wieder eine Glucosurie auf. Es werden 12% des infundierten Zuckers als Glucose ausgeschieden. Insgesamt gehen also 13,7% durch die renale Ausscheidung verloren (Tab. 8). Die Verteilung über den Tag zeigt, daß mit einer Ausnahme in der ersten Meßperiode (8⁰⁰ - 19⁰⁰) weniger Zucker ausgeschieden wird als in der zweiten Meßperiode (19⁰⁰ - 8⁰⁰). Dieser Unterschied ist wohl durch die anfänglich erst ansteigende Maltosekonzentration und durch die unterschiedliche Sammelperiodendauer (11 Stunden gegenüber 13 Stunden) bedingt. Bei Patientin 14 wurde gleichzeitig eine forcierte Diurese durchgeführt. Die große Harnmenge (8500 ml, Tab. 7) erklärt auch die erhöhte Zuckerausscheidung. Aber auch hier gelangen nur 7,3 g Zucker in Form von Maltose in den Urin. Bei allen Patienten sind eventuelle, durch den bestehenden Diabetes verursachte Glucoseausscheidungen nicht vom Meßergebnis abgezogen worden.

III. 3. d. Laktat, Pyruvat

Laktat- und Pyruvatkonzentration ändern sich während der gesamten Versuchsdauer nicht wesentlich. Auch der Laktat-Pyruvat-Quotient zeigt keine größeren Änderungen. In keinem Fall kam es zu einem deutlichen Anstieg der Laktatkonzentration oder des Laktat-Pyruvat-Quotienten (Abb. 16, Tab. 9 und Tab. 10).

III. 3. e. Glyzerin

Bei drei Patienten zeigt die Glyzerinkonzentration nur ganz geringe Schwankungen. In einem Fall (Pat. 14) zeigt sich in der ersten Stunde der Infusion ein deutlicher Anstieg, der sich schon während der nächsten Meßperiode zurückbildet. Bei Patientin 15 ist dagegen nur der 15 Uhr-Meßwert erhöht, während alle anderen Meßwerte im Bereich der Ausgangskonzentration liegen (Tab. 11).

III. 3. f. Ketokörper

Auch die Konzentration der Ketokörper zeigt mit einer Ausnahme keine wesentlichen Änderungen (Tab. 12 und Tab. 13). Nur bei Patientin 16 stiegen die 3-Hydroxybutyrat- und die Acetoacetatkonzentration auf das Dreifache des Ausgangswertes an. Der 3-Hydroxybutyrat-Acetoacetat-Quotient ändert sich nicht (Tab. 14).

III. 3. g. Messungen im Serum

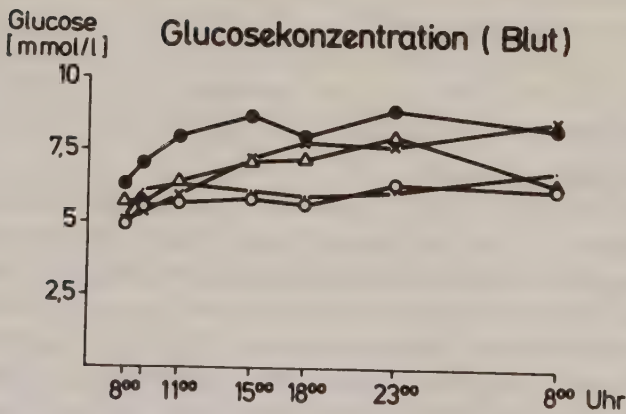
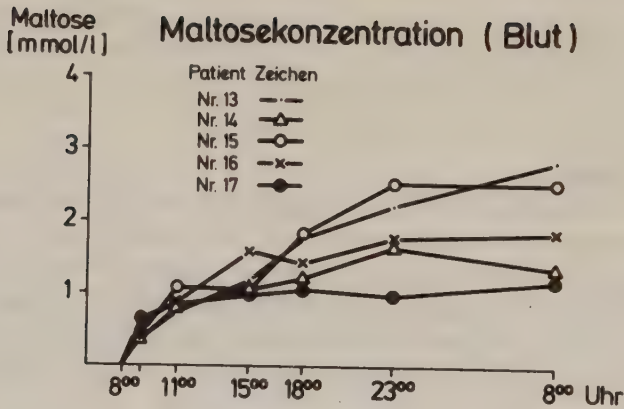
Siehe Tab. 15. Bei der Aktivität von GPT und LDH ergeben sich keine Änderungen, die eindeutig auf die Infusion zurückgeführt werden können. Der leichte Anstieg der Bilirubinkonzentration, der während der Kurzzeitinfusionen beobachtet wurde, wiederholt sich bei den 24-Stunden-Infusionen nicht. In vier von fünf Fällen zeigt sich eine leichte Abnahme der Konzentration. Die Konzentration des anorganischen Phosphates ändert sich während des Versuches nicht wesentlich. Die Urinausscheidung ist in der ersten Sammelperiode etwas größer als in der zweiten (Tab. 16).

III. 3. h. Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin

Die Harnsäure zeigt einen geringen Abfall der Konzentration im Serum (Tab. 17). Gleichzeitig ist die Ausscheidung im Urin während der ersten Sammelperiode geringfügig höher als in der zweiten. Die Harnstoffausscheidung zeigt praktisch keine Änderungen (Tab. 18). Das Gleiche gilt auch für die Kreatininausscheidung (Tab. 19).

III. 3. i. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden in keinem Fall beobachtet.



Oben : Abb. 14: Maltosekonzentration während der 24-Std-Infusionen
(2000 ml 10%ige Maltoselösung + 250 ml Aminoplas=
mal I 10, Pat. 13 nur 1500 ml 10%ige Maltoselösung
+ 250 ml Aminoplas mal I 10)

Unten: Abb. 15: Glucosekonzentration während der 24-Std-Infusionen
(Erläuterungen siehe Abb. 14)

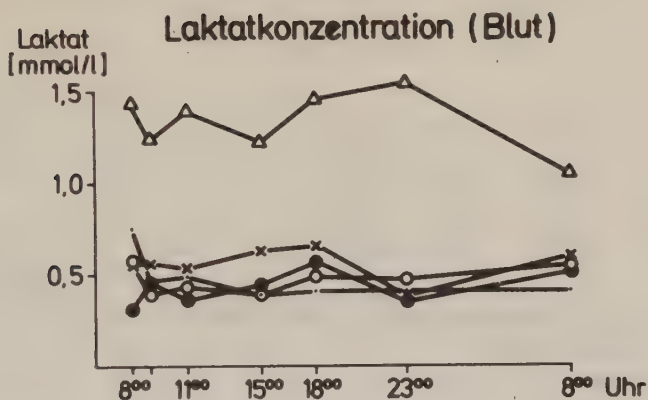


Abb. 16: Laktatkonzentration während der 24-Std-Infusionen
(Erläuterungen siehe Abb. 14)

Tab. 7: Urinvolumina während der 24-Stunden-Infusionen

Tag : 8 Uhr (Versuchsbeginn) - 19 Uhr

Nacht: 19 Uhr - 8 Uhr (Versuchsende)

Einheit: ml

Patient	Tag	Nacht	Gesamt
Nr. 13	1200	850	2050
Nr. 14	5800	2700	8500
Nr. 15	1150	1100	2250
Nr. 16	650	1100	1750
Nr. 17	1100	800	1900

Tab. 8: Zuckerausscheidung im Urin während der 24-Stunden-Infusionen

Erläuterungen siehe Tab. 7

Einheit: g

Patient	<u>Maltose</u>			<u>Glucose</u>			<u>Maltose + Glucose</u>		
	Tag	Nacht	Gesamt	Tag	Nacht	Gesamt	Tag	Nacht	Gesamt
Nr. 13	0,1	2,3	2,4	3,3	8,6	12,0	3,4	10,9	14,4
Nr. 14	4,0	3,3	7,3	35,9	67,9	102,0	39,0	70,0	109,0
Nr. 15	1,5	0,8	2,3	10,1	7,5	17,6	11,6	8,3	19,9
Nr. 16	0,9	4,8	5,7	10,5	26,9	37,4	11,4	31,7	43,1
Nr. 17	0,5	2,1	2,6	7,6	17,0	24,6	8,1	19,1	27,2

Tab. 9: Pyruvatkonzentrationen vor und nach den 24-Stunden-Infusionen

Einheit: mmol / l

Patient	Nüchtern	24 Stunden
Nr. 13	0,091	0,085
Nr. 14	0,11	0,09
Nr. 15	0,05	0,065
Nr. 16	0,067	0,043
Nr. 17	0,046	0,074

Tab. 10: Laktat / Pyruvat vor und nach den 24-Stunden-Infusionen

Patient	Nüchtern	24 Stunden
Nr. 13	8,24	4,83
Nr. 14	12,65	12,1
Nr. 15	12,1	8,64
Nr. 16	8,63	13,9
Nr. 17	6,74	6,89

Tab. 11: Glyzerinkonzentration während der 24-Stunden-Infusionen

Einheit: mmol/l

Patient	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	11 ⁰⁰	15 ⁰⁰	18 ⁰⁰	23 ⁰⁰	8 ⁰⁰
Nr. 13	0,15	0,14	0,14	0,145	0,145	0,145	0,18
Nr. 14	0,22	0,32	0,26	0,21	0,20	0,16	0,17
Nr. 15	0,145	0,11	0,13	0,22	0,135	0,15	0,135
Nr. 16	0,20	0,21	0,21	0,20	0,21	0,17	0,16
Nr. 17	0,09	0,08	0,08	0,09	0,09	0,105	0,10

Tab. 12: Acetoacetatkonzentration während der 24-Stunden-Infusionen

Einheit: mmol/l

Patient	Nüchtern	24 Stunden
Nr. 13	0,05	0,12
Nr. 14	0,03	0,035
Nr. 15	0,16	0,14
Nr. 16	0,11	0,33
Nr. 17	0,19	0,08

Tab. 13: 3-Hydroxy-Butyrat-Konzentration während der 24-Stunden-Infusionen

Einheit: mmol/l

Patient	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	11 ⁰⁰	15 ⁰⁰	18 ⁰⁰	23 ⁰⁰	8 ⁰⁰
Nr. 13	0,09	0,09	0,09	0,11	0,21	0,22	0,16
Nr. 14	0,11	0,11	0,08	0,08	0,10	0,06	0,10
Nr. 15	0,32	0,40	0,29	0,27	0,235	0,26	0,20
Nr. 16	0,24	0,25	0,28	0,26	0,38	0,32	0,77
Nr. 17	0,175	0,185	0,14	0,08	0,11	0,12	0,09

Tab. 14: 3-Hydroxybutyrat / Acetoacetat vor und nach den 24-Stunden-Infusionen

Patient	Nüchtern	24 Stunden
Nr. 13	1,78	1,32
Nr. 14	3,55	2,74
Nr. 15	2,02	1,45
Nr. 16	2,18	2,35
Nr. 17	0,92	1,12

Tab. 15: Messungen im Serum vor und nach den 24-Stunden-Infusionen

Einheiten: Enzyme: E/l, Substrate: mg / 100 ml

Patient	<u>GPT</u>		<u>LDH</u>		<u>Bilirubin</u>	
	Nüchtern	24 Std	Nüchtern	24 Std	Nüchtern	24 Std
Nr. 13	5	6	546	378	0,7	0,4
Nr. 14	8	7	231	241	0,3	0,2
Nr. 15	5	6	336	346	0,4	0,3
Nr. 16	11	12	598	556	0,7	0,8
Nr. 17	48	31	147	189	1,7	1,2

Tab. 16: Anorganisches Phosphat während der 24-Stunden-Infusionen

Konzentration im Serum in mg / 100 ml und Urinausscheidung in mg

Erläuterungen siehe Tabelle 7

Patient	<u>Konzentration im Serum</u>			<u>Urinausscheidung</u>		
	Nüchtern	10 Std	24 Std	Tag	Nacht	Gesamt
Nr. 13	3,3	3,3	3,0	212	148	360
Nr. 14	1,8	1,1	1,3	465	217	682
Nr. 15	2,9	2,2	2,2	322	110	432
Nr. 16	2,3	2,2	2,8	371	325	696
Nr. 17	2,2	2,1	2,5	88	64	152

Tab. 17: Harnsäure während der 24-Stunden-Infusionen

Konzentration im Serum in mg / 100 ml und Urinausscheidung in mg

Erläuterungen siehe Tab. 7

Patient	<u>Konzentration im Serum</u>		<u>Urinausscheidung</u>		
	Nüchtern	24 Std	Tag	Nacht	Gesamt
Nr. 13	5,1	4,7	255	170	425
Nr. 14	2,9	1,8	521	432	953
Nr. 15	3,1	2,6	230	253	483
Nr. 16	2,2	2,1	248	242	490
Nr. 17	5,1	2,8	640	425	1065

Tab. 18: Harnstoffausscheidung während der 24-Stunden-Infusionen

Erläuterungen siehe Tabelle 7

Einheit: mg

Patient	Tag	Nacht	Gesamt
Nr. 13	4550	3400	7950
Nr. 14	5800	9750	15550
Nr. 15	4800	3100	7900
Nr. 16	4550	5500	10050
Nr. 17	18700	13600	32300

Tab. 19: Kreatininausscheidung während der 24-Stunden-Infusionen

Erläuterungen siehe Tabelle 7

Einheit: mg

Patient	Tag	Nacht	Gesamt
Nr. 13	300	316	616
Nr. 14	430	810	1240
Nr. 15	484	264	748
Nr. 16	195	242	437
Nr. 17	950	785	1753

IV. Diskussion

IV. 1. Maltaseaktivität

Die Messungen der Maltaseaktivität bei der Ratte erbrachten, daß Maltose von allen untersuchten Geweben abgebaut werden kann. Die Ergebnisse anderer Autoren (1,8,16,17,26,29,37) werden hierdurch bestätigt. Sie zeigen, daß Maltaseaktivität nicht nur in der Dünndarmschleimhaut vorhanden ist. Im menschlichen Serum soll keine oder nur eine sehr geringe Maltaseaktivität vorhanden sein (18). Beim völligen Fehlen der Maltaseaktivität beim Menschen resultiert eine Form der Glykogenspeicherkrankheiten: Morbus Pompe (21).

Die Verteilung der Enzymaktivität auf die einzelnen Organe läßt vermuten, daß parenteral gegebene Maltose nur zu einem geringen Anteil in der Leber gespalten wird. Dies wäre ein Gegensatz zu Fruktose, Xylit und Sorbit, die hauptsächlich oder sogar beinahe ausschließlich in der Leber abgebaut werden sollen (2).

Auffällig ist die relativ hohe Aktivität in der Niere, die vermuten läßt, daß dieses Organ eine wichtige Rolle bei der Verstoffwechslung der Maltose spielt. Ohneda et al (33) konnten diese Vermutung mit ihren Untersuchungen am Kaninchen bestätigen. Sie zeigten, daß die Maltose spaltende Aktivität fast ausschließlich im Rindengebiet der Niere nachzumessen ist. Fujita (15) stellt die Hypothese auf, daß Maltose hauptsächlich von Niere und Muskel metabolisiert wird. Wenn man die Verhältnisse der gemessenen Maltaseaktivitäten und die Gewichte der einzelnen Organe zueinander in Beziehung setzt, zeigt sich, daß bei der Ratte die Muskulatur über das mit Abstand größte Enzymaktivitätspotential verfügt.

Wo Maltose in vivo beim Menschen verstoffwechselt wird, ist noch ungeklärt.

Es erhebt sich als nächstes die Frage, ob die im Körper vorhandene Enzymaktivität ausreicht, um eine zur Ernährung ausreichende Glucosemenge aus Maltose zu produzieren.

Auf Grund der gemessenen Enzymaktivitäten der Ratte läßt sich ausrechnen, daß von den fünf untersuchten Organen etwa 0,8 g / kg KG / Std Maltose umgesetzt werden kann. Überträgt man dieses Ergebnis auf den Menschen, so würde dies bedeuten, daß pro Stunde

über 50 g Maltose abgebaut werden kann. Diese Menge würde ausreichen, um den Energiebedarf vollständig zu decken.

Die Umsatzraten, die sich aufgrund der Infusionsversuche beim Menschen abschätzen lassen, weisen auf eine deutlich geringere Spaltungsrate von Maltose beim Menschen hin.

IV. 2. Maltoseumsatz

Die Bestimmungen des Maltoseumsatzes ist bei den Langzeitversuchen relativ verlässlich möglich, weil hier Maltoseumsatz und Maltoseangebot annähernd gleich sein dürften. Der Maltoseumsatz entspricht der um die Urinausscheidung reduzierten Infusionsmenge. Unter der Annahme einer konstanten Maltosekonzentration im Blut wurden im Mittelwert 6,7 g Maltose pro Stunde verstoffwechselt. Das bedeutet eine Rate von 0,104 g / kg KG / Std. Bei der Beurteilung dieser Werte muß man berücksichtigen, daß es sich bei den Patienten, die die Infusionen erhielten, zum Teil um Diabetiker handelte, die normalerweise recht hohe Insulindosen erhielten. Während der Infusionen wurde allerdings kein Insulin gegeben.

Bei den Kurzzeitversuchen läßt sich die umgesetzte Maltosemenge nur grob abschätzen. Dabei muß man voraussetzen, daß sich eine Stunde nach Infusionsende die infundierte Maltose gleichmäßig im ganzen Körper verteilt hat, ohne daß noch wesentliche Konzentrationsgradienten zwischen extra- und intrazellulärem Raum bestehen. Wenn man die vielfach geäußerte Behauptung, daß die Maltoseaufnahme in die Zelle insulinunabhängig ist (38,41,45), als zutreffend annimmt, so darf man diese Voraussetzungen auch für die Gruppe der Diabetiker machen. Es läßt sich dann aus der Maltosekonzentration im Blut und dem Körpergewicht die noch im Körper befindliche Maltosemenge (Restmenge) abschätzen. Aus der infundierten Menge, der Restmenge und der im Urin ausgeschiedenen Zuckermenge kann man dann auf die vermutlich umgesetzte Maltosemenge schließen.

Unter diesen Voraussetzungen ergibt sich, daß Maltose von Stoffwechselgesunden und Diabetikern praktisch gleichschnell in Glucose umgewandelt wird:

Stoffwechselgesunde:	0,101 g / kg KG / Std	(6,0 g / Std)
Diabetiker	: 0,111 g / kg KG / Std	(6,6 g / Std)

Diese Zahlen zeigen aber auch, daß Maltose relativ langsam verstoffwechselt wird. Eine Stunde nach Infusionsende sind trotz relativ langsamer Infusionsgeschwindigkeit (50 g in 3 Stunden) erst ca. 50% der infundierten Maltose zu Glucose umgewandelt worden. Kohri et al (27) haben bei ihren Untersuchungen mit markierten Zuckern am Meerschweinchen gezeigt, daß die Halbwertszeit der Radioaktivität für Maltose etwa 2,5 mal so lang ist wie die für Glucose.

Umsatzraten bei den eigenen Versuchen

Die Endwerte beruhen auf besonderen Voraussetzungen, siehe Text.

1. Langzeitinfusionen

Patient	Gewicht	Maltose infund.	Urin= verlust	Maltoseumsatz		Maltoseumsatz	
	kg	g/h	g/h	g/h	mmol/h	pro kg KG	
						$\frac{g}{kg \cdot KG \cdot h}$	$\frac{mmol}{kg \cdot KG \cdot h}$
Nr. 13	(68,1)	(6,2)	(0,9)	(5,3)	(14,7)	(0,078)	(0,216)
Nr. 14	(84,0)	(8,3)	(5,8)	(2,5)	(6,9)	(0,030)	(0,082)
Nr. 15	51,9	8,3	0,7	7,6	21,1	0,146	0,407
Nr. 16	79,0	8,3	2,6	5,7	15,8	0,072	0,200
Nr. 17	71,9	8,3	1,6	6,7	18,6	0,093	0,257

2. Kurzzeitinfusionen

a. Stoffwechselgesunde

Patient	Gewicht	Maltose infund.	Zucker im Urin	C _{Maltose} 4 Std	theor. dazu notwendige Maltose
	kg	g	g	mmol/l	g
Nr. 1	53,0	50	4,9	1,71	17,9
Nr. 3	55,3	50	8,2	2,13	23,3
Nr. 4	47,2	50	6,0	2,51	23,5
Nr. 6	67,1	50	3,75	1,81	24,05
Nr. 7	77,6	50	1,7	1,11	17,1
Nr.11	50,4	50	-	0,90	9,0

Patient	Maltoseumsatz		mittlerer Maltoseumsatz pro Zeit		mittlerer Maltoseumsatz pro kg KG	
	g	mmol	g/h	mmol/h	<u>g</u> kg KG.h	<u>mmol</u> kg KG.h
Nr. 1	27,2	75,6	6,8	18,9	0,128	0,357
Nr. 3	18,5	51,3	4,6	12,8	0,083	0,231
Nr. 4	20,5	56,9	5,1	14,2	0,108	0,301
Nr. 6	22,2	61,6	5,55	15,4	0,083	0,230
Nr. 7	31,2	86,8	7,8	21,7	0,101	0,280
Nr.11	-	-	-	-	-	-
MW	23,9	66,4	6,0	16,6	0,101	0,280

b. Diabetiker

Patient	Gewicht	Maltose infund.	Zucker im Urin	C _{Maltose} 4 Std	theor. dazu notwendige Maltose
	kg	g	g	mmol/l	g
Nr. 2	50,0	50	8,8	1,69	16,7
Nr. 5	50,2	50	4,65	1,99	19,8
Nr. 8	84,7	33	1,75	0,78	13,1
Nr. 9	94,0	50	22,0	0,79	14,7
Nr.10	62,9	50	4,05	1,20	14,95
Nr.12	90,0	50	-	1,17	20,8

Patient	Maltoseumsatz		mittlerer Maltoseumsatz pro Zeit		mittlerer Maltoseumsatz pro kg KG	
	g	mmol	g/h	mmol/h	<u>g</u> kg KG.h	<u>mmol</u> kg KG.h
Nr. 2	24,5	68,0	6,1	17,0	0,122	0,340
Nr. 5	25,5	71,0	6,4	17,7	0,127	0,353
Nr. 8	18,5	51,4	6,2	17,1	0,073	0,202
Nr. 9	(13,3)	(36,9)	(3,3)	(9,2)	(0,035)	(0,098)
Nr.10	31,0	86,0	7,75	21,5	0,123	0,342
Nr.12	-	-	-	-	-	-
MW	24,9	69,1	6,6	18,3	0,111	0,309

IV. 3. Glucosekonzentration

Die Untersuchungen zeigen, daß bei Maltoseinfusionen nur ein relativ geringer Anstieg der Glucosekonzentration im Blut festzustellen ist. Dies gilt sowohl für die Stoffwechselgesunden als auch für die Diabetiker. Weser and Young (46) haben nach Injektion von 25 Gramm Maltose keinen statistisch signifikanten Anstieg der Glucosekonzentration messen können, obwohl bei dem Versuch recht hohe Maltosekonzentrationen erreicht wurden. Ein Vergleich mit einem oralen Glucosebelastungstest, der bei einer Diabetikerin am Tag vor der Infusion durchgeführt wurde, soll unterstreichen, wie gering der Anstieg der Glucosekonzentration nach Maltoseinfusionen ist:

Glucose	0	:	115 mg%	Maltose	0	:	104 mg%
50 g, oral	2 Std	:	272 mg%	50 g, i.v.	3 Std	:	127 mg%
	3 Std	:	228 mg%		4 Std	:	108 mg%

Direkte Vergleiche zwischen Glucose- und Maltoseinfusionen (31, 34,39,46,47) führen zu ähnlich deutlichen Ergebnissen. Maruta et al (31) haben allerdings nach Maltoseinfusionen einen größeren Anstieg der Glucosekonzentration gefunden als nach Fruktose-, Sorbit- und Xylitinfusionen.

Es erhebt sich die Frage, woher die Glucose stammt, die den Anstieg der Blutzuckerkonzentration hervorruft. Maltose kann beim Menschen nicht oder nur in vernachlässigbar kleinen Mengen im Blut abgebaut werden. Die aus der Maltose in den einzelnen Geweben entstandene Glucose muß also in die Blutbahn zurückdiffundiert sein (32,40). Chneda et al (33) haben bei ihren Versuchen zeigen können, daß die Niere dabei eine wichtige Rolle spielt. In einer anderen Untersuchung (34) stellen die gleichen Autoren einen etwas größeren Anstieg der Glucosekonzentration bei Diabetikern fest. Aus diesem etwas größerem "Rückfluß" schließen sie, daß die Verstoffwechslung der aus Maltose entstandenen Glucose bei den Diabetikern langsamer vonstatten geht.

Die eigenen Untersuchungen ergaben bei den Stoffwechselgesunden eine Erhöhung der Glucosekonzentration um 11 mg / 100 ml bei Infusionsende, bei den Diabetikern eine Erhöhung um 20 mg / 100 ml zum gleichen Zeitpunkt und um 23 mg / 100 ml bei Versuchsende.

Diesen allerdings nicht signifikanten Unterschied und die Tatsache, daß die Glucosekonzentration während des letzten Meßintervalls nur noch bei der Gruppe der Diabetiker weiter ansteigt, kann man als Hinweise für eine langsamere Verwertung der aus Maltose entstandenen Glucose bei den Diabetikern werten. Insgesamt läßt sich somit sagen, daß Maltose von Diabetikern und Stoffwechselgesunden gleichschnell zu Glucose abgebaut wird. Die entstehende Glucose wird von den Stoffwechselgesunden offensichtlich schneller abgebaut als von den Diabetikern. Dieser Unterschied soll mit der unterschiedlichen Insulinabhängigkeit der einzelnen Schritte der Maltoseverwertung zusammenhängen: Die Maltoseaufnahme in die Zelle soll insulinunabhängig sein (38,40), während die Verstoffwechselung der entstandenen Glucose zumindest zum Teil insulinabhängig sein soll (40).

IV. 4. Urinausscheidung

Weser et al (41) berichten, daß bei der Infusion von anderen Disacchariden zum Teil sehr hohe, bei Maltoseinfusionen aber nur geringe Mengen Zucker im Urin ausgeschieden werden.

Die eigenen Untersuchungen bestätigen, daß nur ein relativ geringer Anteil des infundierten Zuckers ausgeschieden wird. Dies sowohl für Stoffwechselgesunde als auch für Diabetiker.

Andere Autoren berichten zum Teil über deutlich höhere Ausscheidungsraten:

a. Stoffwechselgesunde

Untersucher	Dosis	Maltose	Glucose	Gesamt
eigene Untersuchungen	50 g in 3 Std	2,4 %	7,4 %	9,8 %
Matsuzaki et al	(32) 50 g in 2 Std	9,0 %	9,1 %	18,1 %
Ohneda et al	(34) 50 g in 90 Min	18,2 %	13,6 %	31,8 %
Kataoka et al	(34) 50 g in 1 Std	8,8 %	5,6 %	14,5 %
Young et al	(47) 25 g in 5 Min	8,4 %	5,6 %	14,0 %

b. Diabetiker

eigene Untersuchungen	50 g in 3 Std	3,6 %	13,5 %	17,1 %
Ohneda et al	(34) 50 g in 90 Min	25,4 %	8,6 %	34,0 %
Young et al	(47) 25 g in 5 Min	5,2 %	10,7 %	15,9 %

In beiden Gruppen differieren sowohl die Infusionsbedingungen als auch die Ergebnisse recht deutlich. Bei der Stoffwechselgesunden sind die eigenen Ergebnisse die niedrigsten. Nur die

Werte von Kataoka und von Young sind unter Berücksichtigung der verschiedenen Infusionsgeschwindigkeiten etwa gleich groß. Die Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse können nur zum Teil in den unterschiedlichen Infusionsgeschwindigkeiten begründet sein. Auch die unterschiedliche Sammeldauer nach Infusionsende kann keine wesentlichen Veränderungen der Ergebnisse hervorgerufen haben. Die eigenen Untersuchungen und die Ergebnisse von Matsuzaki (32) ergaben, daß nach Ende der gewählten Sammelperiode nur noch Spuren von Zucker festzustellen sind. Im Vergleich zwischen Stoffwechselgesunden und Diabetikern zeigen sich nur geringe Unterschiede. Das Ergebnis der eigenen Untersuchungen täuscht etwas, weil bei einer Patientin eine durch den Diabetes bedingte Glucosurie vorlag, die das Ergebnis verfälscht. Wird dieses Ergebnis bei der Mittelwertbildung nicht berücksichtigt, so errechnet sich für die Gruppe der Diabetiker ein Wert von nur 12 %.

Eine vergleichende Untersuchung von Matsuzaki (32) zeigt, daß die Urinausscheidung bei Maltose (18%) deutlich höher ist als bei Glucose (0,5%) und bei Fruktose (1,5%), aber immer noch niedriger als bei Sorbit (23%) und bei Xylit (24%).

Alle Ergebnisse zeigen, daß nach Maltoseinfusionen ein relativ großer Anteil des ausgeschiedenen Zuckers aus Glucose besteht. Auf Grund der Höhe der Glucosekonzentration im Blut ($< 160 \text{ mg\%}$) sind keine Zuckerausscheidungen zu erwarten.

Die Bestimmungen der Maltaseaktivität zeigten für die Niere einen auffällig hohen Wert. Es wäre zu vermuten, daß lokal eine hohe Glucosekonzentration entsteht, welche für die Ausscheidung verantwortlich ist. Ohneda et al (33) haben bei ihren Versuchen am Kaninchen in der Vena renalis einen deutlich größeren Anstieg der Glucosekonzentration gemessen als in der Arteria femoralis. Es ist allerdings fraglich, ob dieser Anstieg allein ausreichend ist. Andererseits wäre auch eine Maltaseaktivität im Urin denkbar. Kontrollmessungen, die einige Tage nach der ersten Messung durchgeführt wurden, zeigten keine Veränderungen des Maltose-Glucose-Verhältnisses.

Ohneda et al (33) diskutieren zwei weitere Möglichkeiten. Zum einen sollen Maltose und Glucose in den Nierentubuli über den gleichen "Carrier" rückresorbiert werden. Dabei soll Maltose kompetitiv die Glucoserückresorption hemmen. Zum anderen lassen ihre Durchspülungsversuche mit Salz-Maltose-Lösungen den Schluß zu, daß Maltose zuerst von den Tubulusepithelzellen aufgenommen und gespalten wird und daß die entstandene Glucose dann von den Zellen ins Tubuluslumen sezerniert wird.

Eine endgültige Erklärung für die Glucoseausscheidung steht noch aus.

Es bleibt festzustellen, daß Maltoseinfusionen in allen Fällen Glucoseausscheidungen im Urin hervorrufen. Bei schon bestehender Glucosurie oder schon relativ hohem Blutzuckerspiegel können Maltoseinfusionen relativ hohe Ausscheidungsraten im Urin bewirken (z.B. Pat. 10: 44%, Pat. 14: 54%).

Im Durchschnitt der beobachteten Fälle lag die Verlustrate aber auch bei den Langzeitversuchen unter 15%.

IV. 5. Nebenwirkungen

IV. 5. a. Laktat, Pyruvat

Kohlenhydratinfusionen sollen infolge vermehrter Kohlenhydratverwertung zu einem Anstieg der Laktat- und der Pyruvatkonzentration führen (11). Nach Infusion von Fruktose, Sorbit, Glucose und Xylit wurden Anstiege der Laktatkonzentration und nach Fruktose und Glucosegabe Anstiege der Pyruvatkonzentration beobachtet (3,10,12).

Bei den eigenen 24-Stunden-Infusionen wurde weder eine Änderung der Laktat- noch der Pyruvatkonzentration gefunden. Der Laktat-Pyruvat-Quotient blieb ebenfalls unverändert. Bei den Kurzzeitversuchen wurde sogar ein Abfall der Laktat- und der Pyruvatkonzentration beobachtet. Untersuchungen von Yoshikawa et al (45) und von Maruta et al (31) führten zu ähnlichen Ergebnissen.

Auf Grund der relativ langsamen Verstoffwechslung der Maltose konnte kein gesteigerter Kohlenhydratumsatz und damit auch kein Anstieg der Laktatkonzentration erwartet werden. Eine einleitende Oxidation wie bei den Polyolen, die eine Verschiebung des Redoxpotentials in der Leber und dadurch einen Anstieg des

Laktat-Pyruvat-Quotienten im Blut bewirkt (10), entfällt bei der Maltoseverwertung. Ein Anstieg des Quotienten nach den Maltoseinfusionen war also nicht zu erwarten. Eine Erklärung für den beobachteten Abfall der Laktat- und der Pyruvatkonzentration zu Beginn der Infusion kann bisher nicht gegeben werden.

IV. 5. b. Glycerin, Ketokörper

Die Glycerinkonzentration nahm während der Kurzzeiteinfusionen in beiden Gruppen geringfügig ab. Diese Änderungen waren jedoch nicht signifikant. Die Konzentration an freiem Glycerin im Serum gibt einen Hinweis auf das Ausmaß der Lipolyse im Fettgewebe. Maltoseinfusionen beeinflussen letztere offensichtlich nicht so ausgeprägt, da es zu deutlichen Änderungen der Konzentration von Glycerin kommt. Eigene Messungen der freien Fettsäuren wurden allerdings nicht durchgeführt. Sunada et al (38) fanden bei dreifach höherer Dosierung einen Abfall der Konzentration der freien Fettsäuren um 25% des Ausgangswertes. Das ist sicher geringer als nach Glucoseinfusionen. Die Konzentrationen der Ketokörper änderten sich nicht. Das zeigt, daß Maltose nur einen geringen antiketogenen Effekt besitzt. Dies kann durch die langsame Verstoffwechslung der Maltose bedingt sein. Vermutlich wird die Oxalacetatbildung nicht wesentlich beschleunigt. Auch Messungen der Acetoacetatkonzentration, die von anderen Autoren durchgeführt wurden, führen zu ähnlichen Ergebnissen (40).

IV. 5. c. Anorganisches Phosphat

Auch beim anorganischen Phosphat konnten keine Konzentrationsänderungen festgestellt werden. Folglich werden intrazellulär keine erhöhten Mengen Phosphat zur Phosphorylierung benötigt. Dies ist vermutlich durch die relativ langsame Maltosespaltung und das pro Zeiteinheit geringe Angebot an Glucose bedingt. Yoshikawa et al (45) fanden bei ihren Versuchen (1g/kg KG in 30 Min.) bei Stoffwechselgesunden einen deutlichen, aber nicht statistisch signifikanten Rückgang der Phosphatkonzentration, der bei den Diabetikern nicht so deutlich auftrat. Sie sehen darin einen weiteren Hinweis dafür, daß die Verstoffwechslung der aus Maltose entstehenden Glucose insulinabhängig ist und deshalb bei Diabetikern langsamer vonstatten geht. Die Abnahme der Maltosekonzentration war aber bei Stoffwechselgesunden und

Diabetikern gleich schnell. Folglich soll die Aufnahme von Maltose in die Zelle insulinunabhängig sein. Bei den eigenen Untersuchungen konnten keine Unterschiede der Phosphatkonzentrationen gemessen werden. Allerdings geben die Veränderungen der Glucosekonzentration Hinweise dafür, daß in der Maltoseverwertung zwischen Stoffwechselgesunden und Diabetikern Unterschiede bestehen.

IV. 5. d. Harnsäure

Als eine Nebenwirkung von Kohlenhydratinfusionen wird ein Anstieg der Harnsäurekonzentration im Serum beschrieben (3,5,10). Dieser Anstieg soll entweder durch eine vermehrte Neusynthese von Harnsäure oder durch einen verstärkten Purinabbau bedingt sein. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen einen leichten Abfall der Harnsäurekonzentration, der allerdings nicht statistisch signifikant ist. Auch bei Versuchen von Ichihara et al (23), bei denen über acht Tage jeweils 50 g Maltose pro Tag infundiert wurden, wurde kein Anstieg der Harnsäurekonzentration festgestellt. Ebenso wurden bei hochdosierten Kurzzeiteinfusionen (1 g/kg KG in 30 min) keine Veränderungen gemessen (45).

IV. 5. e. Enzyme, Bilirubin

Die Maltoseinfusionen bewirkten keine Änderungen der Aktivität von GPT und LDH im Serum. Ebenso änderte sich die Bilirubinkonzentration nur wenig. Diese Werte stehen im Gegensatz zu denen, die Förster et al (13) bei Dauerinfusionen von Glucose, Fruktose und Xylit gemessen haben. Dagegen zeigen auch Langzeitversuche, die Kotera et al (28) an Ratten durchgeführt haben, nach sechsmonatiger Maltosegabe keine Veränderungen bei GPT, GOT und LDH im Serum.

Aus diesen Werten ergeben sich also keine Hinweise, daß Maltose mehr als andere zu Infusionszwecken gebräuchliche Zucker leberschädigend wirkt. Wahrscheinlich ist die Beeinflussung der Leber durch Maltose geringer als durch Fruktose und Xylit, weil Maltose nur zu einem geringeren Anteil in der Leber abgebaut wird.

IV. 5. f. Harnstoff, Kreatinin

Die Kontrolle der Harnstoffausscheidung während der 24-Stunden-Infusionen zeigt, daß in der zweiten Meßperiode nicht mehr Harnstoff ausgeschieden wird als in der ersten. Die gemessenen

Gesamtausscheidungen lassen aber lediglich die Aussage zu, daß es während der Infusionen nicht zu übermäßig gesteigerten Harnstoffausscheidungen gekommen ist. Auch die Werte der Kreatininausscheidung zeigen keine Besonderheiten.

IV. 5. g. Sonstige Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Bauchschmerz oder Durstgefühl wurden nicht beobachtet. Toxikologische Studien mehrerer japanischer Forscher (28,30) zeigen, daß Maltose eine "Substanz von sehr geringer Toxizität" ist. Die in Tierversuchen ermittelte letale Dosis (LD_{50}) ist für Maltose bei Maus, Ratte und Meerschweinchen etwa doppelt so groß wie die von Glucose und etwa fünfmal so groß wie die von Xylit (15). Daher braucht bei den üblichen Infusionsraten sicher nicht mit irgendwelchen Nebenwirkungen gerechnet zu werden.

V. Zusammenfassung

1. Maltaseaktivität ist praktisch in allen Geweben vorhanden. Ein auffallend hoher Wert wurde in der Niere gemessen.
2. Der Anstieg der Maltosekonzentration im Blut während der Infusion, der Abfall der Konzentration nach der Infusion und die Schätzung der Umsatzraten ergaben keine Unterschiede zwischen Stoffwechselgesunden und Diabetikern. Die Verstoffwechslung der Maltose erscheint aber relativ langsam zu verlaufen (etwa 150 g - 200 g in 24 Stunden bei einem Körpergewicht von 60 kg - 70 kg).
3. Maltoseinfusionen bewirken nur einen relativ geringen Anstieg der Glucosekonzentration im Blut. Der Anstieg ist bei den Diabetikern etwas größer und hält nach der Infusion auch noch länger an (Infusion von 50 g Maltose bei Stoffwechselgesunden: 115% $\pm$ 4,5% bei Infusionsende und 109% $\pm$ 6,4% nach einer weiteren Stunde, bei Diabetikern: 117% $\pm$ 12% bei Infusionsende und 118,5% $\pm$ 17% nach einer weiteren Stunde). Daraus wurde geschlossen, daß die aus Maltose entstandene Glucose von den Diabetikern langsamer abgebaut wird als von den Stoffwechselgesunden.
4. Die Urinausscheidung von Maltose und ihrem Spaltprodukt Glucose beträgt unter den hier gewählten Bedingungen weniger als 15% der zugeführten Menge. Auffallend ist, daß der größte Teil in Form von Glucose ausgeschieden wird, obwohl die Blutzuckerwerte die Nierenschwelle nicht überschreiten.
5. Bei Laktat, Pyruvat, Glyzerin, Ketokörpern, GPT, LDH, Bilirubin, anorganischem Phosphat und Harnsäure wurden keine signifikanten Änderungen der Konzentrationen bzw. der Aktivität im Blut beobachtet.
6. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

VI. Literaturverzeichnis

- 1) Auricchio, S., A. Rubino, R. Tosi, G. Semenza, F. Landolt, H. Kistler and A. Prader: "Disaccharidase Activities in Human Intestinal Mucosa". *Enzymol. biol. clin.* 3 (1963) 193-208
- 2) Bässler, K.H.: "Die Rolle der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung". *Z. Ernährungswiss.* 10 (1971) 57-72
- 3) Berg, G., F. Matzkies und H. Heid: "Zur Wirkung hochdosierter Sorbitinfusionen auf den Kohlenhydrat-, Fett- und Harnsäurestoffwechsel, den Säure-Basen-Haushalt und die Elektrolytkonzentration im Serum bei gesunden Männern". *Dtsch. med. Wochenschr.* 99 (1974) 2352-2356
- 4) Bergmeyer, H.U.: "Methoden der enzymatischen Analyse". Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1974
- 5) Rode, J.Ch.: "Unerwünschte Stoffwechselwirkungen bei Gabe höherer Dosen von Fruktose und Sorbit". *Infusionstherapie* 1 (1973/74) 558-563
- 6) Rode, J.Ch., M. Bonnet,: "Stoffwechsel von Maltose nach intravenöser Zufuhr bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden". *Verh. Ges. inn. Med.* 82 (1976), in Druck
- 7) Geriotti und Spundrio: *Clin. Chim. Acta* 11 (1965) 519
- 8) Dahlqvist, A.: "Characterisation of Three Different Hog Intestinal Maltases". *Acta Chem. Scand.* 14 (1960) 1-8
- 9) Dryer, R.I. und J.L. Routh: *Standard Methods of clin. Chem.* 4 (1963) 191
- 10) Förster, H.: "Grundlagen für die Verwendung der drei Zuckeraustauschstoffe Fruktose, Sorbit und Xylit". *Medizin und Ernährung* 13 (1972) Heft 1, 7-15
- 11) Förster, H.: "Sind bei der Infusion von Zuckeraustauschstoffen echte Nebenwirkungen zu erwarten?". *Dtsch. med. Wochenschr.* 98 (1973) 839-844
- 12) Förster, H., M. Halsbeck und H. Mehnert: "Zur Bedeutung der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung". *Infusionstherapie* 2 (1973/74) 199-213
- 13) Förster, H., L. Heller und U. Hellmund: "Stoffwechseluntersuchungen bei kontinuierlicher Dauerinfusion von Glucose, Fruktose und Xylit über 48 Stunden". *Dtsch. med. Wochenschr.* 99 (1974) 1723-1729
- 14) Förster, H., L. Hoos, S. Roecker und R. Michel: "Sind Maltoseinfusionen für die Infusionstherapie geeignet?". *Infusionstherapie* 2 (1975) 385-392
- 15) Fujita, T.: "Clinical Application of Fat-Emulsion to the Malignant Disease of Gastrointestinal Surgery, Especially Dysfunction of the Liver". *Xth International Congress of Nutrition*, August 1975, Kyoto, Japan
- 16) Gamklo, R. and T. Scherstén: "Activity of α -Amylase and α -1,4-Glucosidase in Human Liver Tissue". *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 30 (1972) 201-207

- 17) Gamklou, R. and T. Scherstén: "Activity of α -Amylase and α -1,4-Glucosidase in Subfractions of Human Liver Homogenates". Scand. J. clin. Lab. Invest. 30 (1972) 209-213
- 18) Gamklou, R. and T. Scherstén: "Activity of α -1,4-Glucosidase in Human Serum". Scand. J. clin. Lab. Invest. 31 (1973) 21-26
- 19) Gitzelmann, R., E.A. Davidson and J. Osinchak: "Disaccharidase of Rabbit Small Intestine: Intracellular Distribution, Solubilization, Purification and Specificity". Biochim. Biophys. Acta 85 (1964) 69-81
- 20) Heilmeyer and Krebs: Biochem. Z. 223 (1930) 365
- 21) Hers, H.G.: " α -Glucosidase Deficiency in Generalized Glycogen-Storage Disease (Pompe's Disease)". Biochem. J. 86 (1963) 11
- 22) Hioki, K., T. Tanaka, K. Majima, Y. Idei, K. Kawamura, T. Fujita, M. Yamamoto: "Effects of Maltose Administration to the Patients Complicated by Diabetes mellitus". Journal of New Remedies & Clinics 22 (1) (1973)
- 23) Ichihara, N., T. Iwabuchi, T. Shiwa, H. Suzuki, Y. Iwata, M. Sato, H. Nango, N. Komatsuhara, H. Toshiba, Y. Asano, I. Yamagoto, K. Yamaguchi, T. Mishina, K. Oshima, K. Chin: "Clinical Test Results of Maltose". Journal of New Remedies & Clinics 22 (4) (1973) 641-646
- 24) Jendrassik, L. and R.A. Cleghorn: Biochem. Z. 289 (1936) 1
- 25) Jendrassik, L. and P. Graf: Biochem. Z. 297 (1938) 81
- 26) Khan, N.A. and N.R. Eaton: "Purification and Characterisation of Maltase and α -Methyl-Glucosidase from Yeast". Biochim. Biophys. Acta 146 (1967) 173-180
- 27) Kohri, H., Y. Muto, N. Hosoya: "Metabolism of Circulating Maltose in Guinea Pig". J. Jap. Soc. Food and Nutr. 25 (8) (1972) 641-646
- 28) Kotera, K., S. Koda, T. Noda and T. Sugimoto: "Toxicological Studies of Maltose IV. Chronic Toxicity of Maltose in Rats". Pharmacometrics 6 (6) (1972) 1175-1188
- 29) Lejeune, N., D. Thinès-Sempoux and H.G. Hers: "Tissue Fractionation Studies: 16. Intracellular Distribution and Properties of α -Glucosidases in Rat Liver". Biochem. J. 86 (1963) 16
- 30) Maruoka, H., M. Kume and K. Horle: "Toxicological Studies of Maltose (III). (I) Influence of Maltose on Fetuses and Suckling Youngs of Mouse and Rat". Pharmacometrics 6 (4) (1972) 751-768
- 31) Maruta, Y., M. Iwabuchi, N. Saito, T. Kuwayama, Y. Matsubara and K. Muto: "Influence of Maltose on Plasma Amino Acids and Glucose Metabolism after Operation". J. Jap. Post-operative Metabolism Soc. (JUTSUGO TAISHA KENKYU KAISHI) 7 (1) (1973)
- 32) Matsuzaki, S.: "Utilization of various Sugars in Normal Humans - Studies from Urinary Excretion -". Medical Treatment 6 (2) (1973)
- 33) Ohneda, A., S. Yamagata, K. Tsutsumi and H. Fujiwara: "Distribution of Maltose Intravenously Administered to Rabbits and its Metabolism in the Kidney". Tohoku J. exp. Med. 112 (1974) 141-154

- 34) Oneda, A., Y. Maruhama, M. Sato, K. Matsuda, A. Yanbe, H. Itabashi, T. Horigome and M. Chiba: "Metabolism of Maltose in Normal Men and Diabetic Subjects". *Internal Medicine* 31 (3) (1973)
- 35) Popper, H.E., E. Mandel: *Biochem. Z.* 291 (1937) 54
- 36) Schirrmester and J.H. Willman: *Klin. Wo.* 41 (1963) 878
- 37) Steensholt, G. and S. Veibel: "On the Glucosidases of the Intestine of the Pig". *Acta Physiol. Scand.* 6 (1943) 62
- 38) Sunada, T., M. Soda, K. Hoshiai, T. Ohmoto, K. Yamanaka, S. Kojima, H. Kimura and N. Shimizu: "Clinical Effects of Maltose as Sugar Source". *Diagnosis and Treatment* 59 (1971) 2386
- 39) Tanaka, T., K. Hioki, K. Shishido, T. Yamada and M. Yamamoto: "An Experimental Study of the Utilization of Maltose after a Surgical Insult". *The Clinical Report* 2 (1973) 81
- 40) Toyota, T., Y. Goto, S. Sato, Y. Shimojo and K. Takahashi: "Maltose Metabolism in Diabetic State". *Tohoku J. exp. Med.* 114 (1974) 61-69
- 41) Weser, E., M.H. Sleisenger: "Metabolism of Circulating Disaccharides in Man and the Rat". *J. clin. Invest.* 46 (4) (1967)
- 42) Wróblewski, F. et al: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 90 (1955) 210
- 43) Wróblewski, F. et al: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 91 (1956) 569
- 44) Yamamoto, M.: "Experimental and clinical Evaluation of Maltose as a Carbohydrate Source for Parenteral Nutrition". *Congrès international de Nutrition parentérale Montpellier* 12. - 14. 9. 1974
- 45) Yoshikawa, K., T. Oda, H. Tamura: "Metabolism of Maltose in Diabetic Patients during Operation under General Anesthesia". *Jpn. J. Anesthesiol.* 22 (12) (1973) 1341
- 46) Young, J.M. and E. Weser: "The Metabolism of Circulating Maltose in Man". *J. clin. invest.* 50 (1971) 986
- 47) Young, E.A. and E. Weser: "The Metabolism of Maltose after Intravenous Injektion in Normal and Diabetic Subjects". *J. clin. Endocrinol. Metabolism* 38 (1974) 181 - 188

VII. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren:

die Frauen und Herren Professoren und Dozenten

Ahrens, Amon, Aziz, Baltzer, Bernhardt, Bode, Braasch, Castenholz, Dennhardt, Dimroth, Gallwitz, Golenhofen, Haberich, Hennis, Hensel, Hering, Heubel, Heuser, Janke, Karlson, Klein, Kleinsasser, Klötzer, Koecke, Lauer, Lehmann, Lorenz, Ludwig, Maroske, K. Müller, U. Müller, Niemeyer, Niessing, Pfütz, Perst, Petry, Richter, Rohen, Rupec, Schachtschabel, Schienbein, Schiff, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schneider, Schnell, Seifarth, Sekeris, Thoenes, Wesemann, Wiegandt.

VIII. Lebenslauf

Am 3. 11. 1951 wurde ich als zweiter Sohn des kaufmännischen Angestellten Heinrich Paul Bonnet und seiner Ehefrau Ingeburg Elfriede Bonnet, geborene Heidel in Kassel geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Kassel-Wilhelmshöhe. 1961 wurde ich in die Wilhelmschule in Kassel aufgenommen. Dort bestand ich im Sommer 1970 mein Abitur im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig.

Im Anschluß an das Abitur leistete ich meinen Wehrdienst ab. Das Studium der Zahnmedizin begann ich im Sommersemester 1972 in Marburg. Im Frühjahr 1973 legte ich die naturwissenschaftliche zahnärztliche Vorprüfung und im Sommer 1974 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Im Frühjahr 1975 begann ich meine Dissertationsarbeit. Im Frühjahr 1977 werde ich mit meiner zahnärztlichen Prüfung beginnen.

